

Über den Einfluß von Ciba 13,437-Su auf das Fettsäuremuster der Cholesterinester
und Phospholipide sowie auf den Cholesterinspiegel im Blutserum

vorgelegt von

Hans A. Lück

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität

Über den Einfluß von Ciba 13,437-Su auf das Fettsäuremuster der Cholesterinester
und Phospholipide sowie auf den Cholesterinspiegel im Blutserum

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
Mainz

vorgelegt von
Hans A. Lück
aus Herdorf/Sieg

Mainz 1971

Dekan : Prof. Dr. med. Dr. med. dent. W. Ketterl
Referent : Prof. Dr. med. G. J. Kremer
Korreferent : Prof. Dr. med. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung : 18. 4. 1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz



Meinem verstorbenen Vater Dr. Albert Lück

I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Untersuchungsmaterial und Methodik	17
A.	Quantitative Erfassung der Lipidspiegel	17
B.	Arbeitsgang der Untersuchungen	19
1.	Extraktion der Gesamtlipide	20
2.	Quantitative Bestimmung des Cholesteringehalts	20
3.	Trennung der Gesamtlipide in die Einzellipide	20
4.	Umesterung der aufgetrennten Lipide in die Fettsäuremethylester	22
5.	Gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Phospholipide und Cholesterinester	23
C.	Statistische Methodik	26
III.	Ergebnisse	27
A.	Wirkung von Ciba 13,437-Su auf das Fettsäure- spektrum der Cholesterinester bei Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor und nach Therapie	27
B.	Wirkung von Ciba 13,437-Su auf das Fettsäure- spektrum der Phospholipide bei Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor und nach Therapie	31
C.	Wirkung von Ciba 13,437-Su auf den Cholesterinspiegel bei Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipo- proteinämien vor und nach Therapie	44
IV.	Diskussion	47
V.	Zusammenfassung	53
VI.	Literaturverzeichnis	55

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Krankhafte Erhöhungen des Blutfettspiegels sind seit langem bekannt; diese pathologischen Abweichungen sind in jüngster Zeit immer häufiger Gegenstand von Untersuchungen geworden, nachdem es gelungen ist, die mannigfachen Krankheitsbilder nach ätiologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten zu differenzieren und entsprechende Behandlungsmaßnahmen durchzuführen.

Triglyceride, Phospholipide, Cholesterin und freie Fettsäuren zählen zu den wichtigsten Vertretern der im Blutplasma nachweisbaren Lipide. Daneben kommen noch eine Reihe anderer Lipide vor, auf die jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

Die wasserunlöslichen Lipide sind im Blutplasma an Proteinkörper gebunden und kreisen so als wasserlösliche Lipoproteine im Blut.

Die Lipoproteine unterscheiden sich voneinander durch :

1. Molekülgröße
2. Dichte
3. Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld
4. Verhältnis Protein- zu Lipidanteil
5. Proteinzusammensetzung
6. Lipidzusammensetzung

Am gebräuchlichsten ist die Unterteilung der Lipoproteine nach der Dichte (1,2) :

1. Lipoproteine mit hoher Dichte zwischen 1,063 und 1,21 g/ml
(HDL = High Density Lipoproteins)
2. Lipoproteine mit niedriger Dichte zwischen 1,006 und 1,063 g/ml
(LDL = Low Density Lipoproteins)
3. Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte zwischen 0,92 und 1,006 g/ml
(VLDL = Very Low Density Lipoproteins)

Durch elektrophoretische Verfahren lassen sich die einzelnen Lipoproteine auftrennen. Wir bedienen uns meist der Elektrophorese auf Agarose in einem albuminhaltigen Puffer auf Papier oder auf Acetatfolie. Abbildung 1 gibt eine Übersicht :

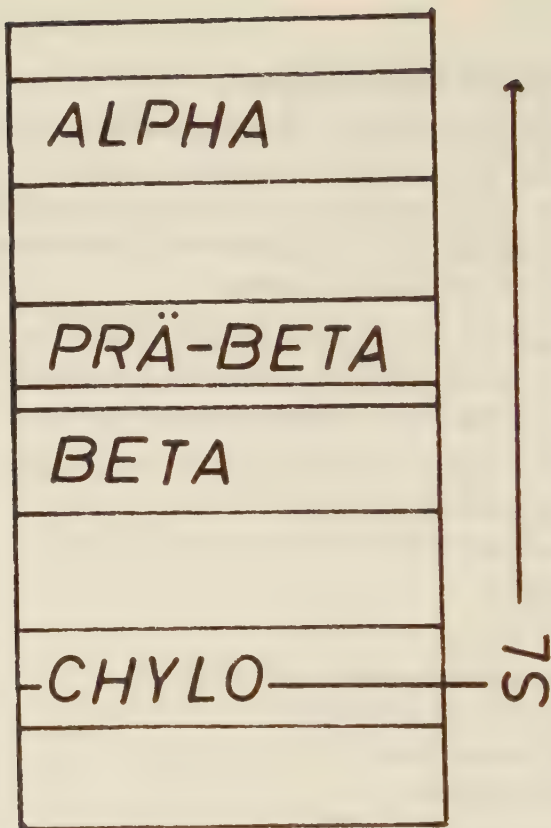


Abbildung 1 : Schematische Darstellung der Lipoproteinbanden in der Lipid -
elektrophorese. SL = Startlinie

Es lassen sich regelmäßig 3 Banden nachweisen, die den obengenannten Lipoprotein-
klassen entsprechen (3,4) :

1. Alpha-Lipoproteine (HDL)
2. Beta-Lipoproteine (LDL)
3. Prä-Beta-Lipoproteine (VLDL)

Im postprandialen Plasma findet sich noch eine vierte Bande, die an der Startlinie der
Elektrophorese liegenbleibt; sie besteht aus den Chylomikronen.

Die mit der Nahrung aufgenommenen exogenen Triglyceride werden in den Chylomikronen transportiert, deren Bildung in der Darmwand erfolgt. Von dort gelangen sie über den ductus thoracicus in die Blutbahn. Durch die Lipoproteinlipase werden die Triglyceride hydrolytisch gespalten und die freiwerdenden Fettsäuren werden dann von Leber, Muskulatur oder von Depotfett aufgenommen. Auf diese Weise wird das durch die Anwesenheit der Chylomikronen milchig getrübte Plasma geklärt, d.h. das Chylomikronenfett fließt in das Gewebe ab. Fehlt die Lipoproteinlipase oder kann sie nicht aktiviert werden, so bleibt die Klärung des Plasmas aus und das Nahrungsfett bleibt lange Zeit im Blut nachweisbar.

In der Prä-Beta-Fraktion finden sich die in der Leber aus Fettsäuren der Nahrung, des Depotfetts oder aus Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels synthetisierten endogenen Triglyceride. Der gesamte Prä-Beta-Lipoproteinkomplex wird in der Leber gebildet und an das Blut abgegeben.

Die Bande der Beta-Lipoproteine enthält den Hauptteil des im Plasma nachweisbaren Cholesterins; auch dieser Komplex wird in der Leber sowie zum Teil in der Darmwand gebildet und an das Blut abgegeben.

Über die Alpha-Lipoproteinfraktion ist noch wenig bekannt. Auch sie wird wahrscheinlich in der Leber synthetisiert. Auffällig ist, daß diese Bande relativ arm an Lipiden und reich an Proteinen ist.

Tabelle 1: Chemische und physikalische Charakteristika der Lipoproteine (1)
SP = Serumproteine

Bezeichnung	VLDL		LDL		HDL	SP
Dichte	0,92		1,006	1,063	1,21	1,35
Sf-Wert	4×10^4	400	20	0		
Elektrophorese	Chylo	Prä-Beta	Beta	Alpha		
Gehalt an:						
% Protein	2	8	21	50		
% Triglyceride	84	50	11	8		
% Cholesterin	7	24	46	20		
% Phospholipide	7	18	22	22		
Menge Lipide in mg%	300-350		150-280			

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, daß

1. mit abnehmender Dichte die Molekülgröße zunimmt und das Verhältnis zwischen Lipid- und Proteinkomponente zugunsten des Lipidanteils verschoben wird,
2. die Lipidzusammensetzung jedes der einzelnen Lipoproteine ein charakteristisches Muster aufweist,
3. alle in der Tabelle aufgezählten Lipide als fester Bestandteil in jedem Lipoproteinmolekül vorkommen, wenn auch in unterschiedlicher Konzentration.

Für die Bezeichnung einer Blutfetterhöhung ist als übergeordneter Begriff der Ausdruck Hyperlipidämie üblich. Da nun eine solche Erhöhung nicht einzelne Lipide betrifft, sondern den gesamten Lipoproteinkomplex, ist die Bezeichnung Hyperlipoproteinämie genauer und ebenfalls eingeführt.

Hyperlipoproteinämien, die mit einer starken Vermehrung der Triglyceride einhergehen, verleihen dem Blutserum eine sahnartige Trübung, die als lipämische Trübung oder als Lipämie bezeichnet wird. Früher nannte man alle Hyperlipoproteinämien mit einer lipämischen Trübung des Serums Hyperlipämien.

Die erste Mitteilung über eine solche Hyperlipämie stammt von Bürger und Grütz (5), die dieses Krankheitsbild im Jahre 1932 zum erstenmal unter dem Titel: "Hepatosplenomegale Lipoidose mit Xanthomatose der Haut und der Schleimhäute" beschrieben haben.

Nach Fredrickson (2,4) lassen sich die Hyperlipoproteinämien in 5 Typen einteilen, wobei die Alpha-Lipoproteine nicht miteinfaßt sind, da bislang keine Hyperlipoproteinämie mit isolierter Vermehrung der High Density Lipoproteins (HDL) bekannt ist.

Tabelle 2: Klassifikation der Hyperlipoproteinämien nach dem Verhalten der Lipoproteine in der Lipidelektrophorese (2,4)

Bezeichnung nach dem Verhalten der Lipoproteine in der Lipidelektrophorese	Andere Bezeichnung; sie richtet sich nach dem jeweils am meisten erhöhten Lipid
Typ I Hyperchylomikronämie	exogene, fettinduzierbare oder alimentäre Hypertriglyceridämie
Typ II Hyper-Beta-Lipoproteinämie	essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie
Typ III Broad-Beta-Disease	familiäre Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie Mischform
Typ IV Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie	endogene, kohlenhydratinduzierbare oder kalorieninduzierbare (familiäre) Hypertriglyceridämie
Typ V Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie mit Hyperchylomikronämie	gemischt exogene und endogene Hypertriglyceridämie

Bei Typ III scheint eine Störung im Aufbau des gesamten Lipoproteins vorzuliegen; in der Elektrophorese läßt sich nur eine breite Beta-Bande nachweisen. Eine Prä-Beta-Bande ist nicht abgrenzbar. Man spricht deshalb von einer "Broad-Beta-Disease".

Alle Formen der Hyperlipoproteinämien können entweder als essentielle familiäre Erkrankungen ohne bekannte Ursachen auftreten, oder als symptomatische Hyperlipoproteinämien, bei denen immer eine Grundkrankheit die Ursache der Erkrankung darstellt. Oft ist die Trennung beider Formen schwierig, da die primäre Erkrankung nicht immer ohne weiteres zu erkennen ist.

Die Symptome einer Hyperlipoproteinämie sind äußerst vielfältig und unterschiedlich in Häufigkeit und Intensität. Die wichtigsten Krankheitszeichen außer der Blutfetterhöhung sind:

1. Hepatosplenomegalie
2. Xanthomata und Xanthelasmen
3. Abdominalkrisen
4. Lipaemia retinalis
5. Arcus lipoides corneae
6. Übergewichtigkeit

Werden die Symptome nicht rechtzeitig als Ausdruck der Hyperlipoproteinämie diagnostiziert und behandelt, so kommt es sehr häufig als Folge der erhöhten Blutfette zu arteriosklerotischen Veränderungen am Gefäßsystem, die oft zum Tode führen, z.B. Arteriosklerose der Koronargefäße und der peripheren Gefäße, Koronarinsuffizienz und Myokardinfarkt, was zahlreiche Untersuchungen und epidemiologische Studien bestätigen (6-13).

Die symptomatischen Hyperlipoproteinämien kommen nun im Rahmen zahlreicher Grunderkrankungen vor. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorkommen symptomatischer Hyperlipoproteinämien bei verschiedenen Grunderkrankungen (14)

Grunderkrankung	Mögliche Art der sekundären Hyperlipoproteinämie
Diabetes mellitus	Typ IV und V
Nephrotisches Syndrom	Typ II; (IV)
Hypothyreose	Typ II; (IV)
Chron. Pankreatitis	Typ III, IV und V
Chron. Alkoholabusus	Typ III, IV und V
Dysglobulinämien	Typ IV und V
Glykogenose	Typ IV
u. a. m.	

Es gilt jetzt, die verschiedenen Formen der Hyperlipoproteinämien im einzelnen kurz zu behandeln.

Typ I Hyperchylomikronämie

Pathogenese	: Mangel an Lipoproteinlipase oder fehlende Aktivierung des Enzymsystems
Elektrophorese	: Bande der Chylomikronen stark verbreitert
Laborbefund	: Triglyceride stark erhöht bis zu 15000 mg/100 ml Serum. Cholesterin ebenfalls erhöht (etwa 1/8 des Triglyceridwertes).
Klinischer Befund	: Plasma lipämisch getrübt, Abdominalkrisen, Hepatosplenomegalie, eruptive Xanthomata der Haut
Erbgang	: Autosomal rezessiv
Therapie	: Fettarme Ernährung

Es handelt sich um eine essentielle familiäre Erkrankung, die schon im Kindesalter auftritt.

Typ II Hyper-Beta-Lipoproteinämie

Pathogenese	: Noch nicht restlos geklärt
Elektrophorese	: Bande der Beta-Lipoproteine stark verbreitert
Laborbefund	: Cholesterin und Phospholipide stark erhöht, Triglyceride normal oder leicht erhöht
Klinischer Befund	: Plasma klar Tendinöse und tuberöse Xanthomata an den Achillessehnen und den Streckseiten der Extremitäten Xanthelasmen in der Periorbitalgegend

Arcus lipoides corneae

Frühzeitige Arteriosklerose der Koronararterien
und anderer Gefäße

- Erbgang : Autosomal dominant mit unterschiedlicher Penetranz
- Therapie : Bei Übergewichtigen soll durch Kalorienrestriktion das Normalgewicht wiederhergestellt werden. Tierische Fette sowie cholesterinhaltige Nahrungsmittel sollen gemieden werden. Medikamentöse Zusatzbehandlung.

Die essentielle Form wird als familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie bezeichnet; die symptomatische Form wird vorwiegend bei Hypothyreose und Nephrose beobachtet.

Typ III Broad-Beta-Disease

- Pathogenese : Noch nicht restlos geklärt; es handelt sich wahrscheinlich um die Bildung eines abnormen Lipoproteins.
- Elektrophorese : Breite Bande, die den gesamten Bereich der Prä-Beta- und Beta-Lipoproteine einnimmt.
- Laborbefund : Triglyceride und Cholesterin bis zu maximal 1500 mg/100 ml Serum erhöht.
- Klinischer Befund : Plasma trüb bis milchig, Xanthomata der Haut, Periorbitale Xantheasmen, Arcus lipoides corneae, latente Kohlenhydratstoffwechselstörungen, Frühzeitige Arteriosklerose mit Ausbildung von Verschußkrankheiten, Gelbliche Fettablagerungen an den Handinnenflächen
- Erbgang : Noch nicht restlos geklärt
- Therapie : Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen, Cholesterinfreie Diät, Medikamentöse Zusatzbehandlung.

Typ IV Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie

Pathogenese	: Verstärkte Triglyceridsynthese in der Leber oder verminderte Utilisation in der Peripherie
Elektrophorese	: Bande der Prä-Beta-Lipoproteine verbreitert
Laborbefund	: Triglyceride sehr stark erhöht bis zu 15000 mg/100 ml Serum, Cholesterin und Phospholipide ebenfalls stark erhöht
Klinischer Befund	: Plasma milchig trüb Eruptive Xanthomata Arcus lipoides corneae Abdominalkrisen Lipaemia retinalis Oft Arteriosklerose
Erbgang	: Autosomal rezessiv
Therapie	: Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen Kohlenhydratarme Diät Bevorzugung pflanzlicher Fette Medikamentöse Zusatzbehandlung

Dieser Typ stellt die häufigste Form der Hyperlipoproteinämien dar; die essentielle Form wird als endogene Hypertriglyceridämie bezeichnet und ist im Erwachsenenalter erkennbar. Die symptomatische Form wird bei entgleisem Diabetes mellitus, chronischem Alkoholabusus, akuter und chronischer Pankreatitis, Nephrosen, Arthritis urica und Dysglobulinämien beobachtet.

Typ V Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie und Hyperchylomikronämie

Pathogenese	: Man glaubt, daß es infolge einer verzögerten Adaption des Lipoproteidlipasesystems an die exogene Fettzufuhr zur Klärinsuffizienz kommt, sodaß sich zusätzlich zur endogenen Hypertriglyceridämie eine Hyperchylomikronämie einstellt.
Elektrophorese	: Fraktion der Chylomikronen und der Prä-Beta-Lipoproteine verbreitert.
Laborbefund	: Triglyceride sehr stark erhöht, Cholesteringehalt stark erhöht.
Klinischer Befund	: Plasma lipämisch getrübt, Aufrahmen Eruptive Xanthomata an Knien, Gesäß, Rücken und Ellenbogen, Abdominalkrisen, Hepatosplenomegalie, Lipaemia retinalis, Übergewichtigkeit.
Erbgang	: Noch nicht restlos geklärt
Therapie	: Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen durch kalorienknappe Ernährung; der Fettanteil bei erheblicher Hyperchylomikronämie soll 20 - 25 cal% nicht übersteigen. Steht die endogene Hypertriglyceridämie im Vordergrund, so ist auf Kohlenhydratrestriktion zu achten, Medikamentöse Zusatzbehandlung.

Die essentielle Form ist gewöhnlich erst im Erwachsenenalter erkennbar; die symptomatische Form wird bei Diabetes mellitus, chronischer Pankreatitis und chronischem Alkoholabusus beobachtet.

Die Normalwerte der Serumtriglyceride-phospholipide sowie des Serumcholesterins sind in Tabelle 4 angegeben :

Tabelle 4: Normalwerte der wichtigsten Lipidfraktionen im Blutserum
in mg/100 ml Serum (2)

Alter	Triglyceride	Phospholipide	Cholesterin
0 - 19	10 - 140	150 - 260	120 - 230
20 - 29	10 - 140	170 - 300	120 - 240
30 - 39	10 - 150	200 - 340	140 - 270
40 - 49	10 - 160	180 - 360	150 - 310
50 - 59	10 - 190	220 - 390	160 - 330

Beim Cholesterin ist zu beachten, daß etwa $\frac{2}{3}$ des Gesamtcholesteringehalts mit Fettsäuren verestert sind, während $\frac{1}{3}$ als freies Cholesterin vorkommt.

Das Lebensalter spielt bei der mengenmäßigen Zusammensetzung der einzelnen Lipidfraktionen eine wichtige Rolle, d.h. mit zunehmendem Alter steigt der Lipidgehalt an. Weiterhin stehen Cholesterin- und Triglyceridgehalt in Beziehung zum Körpergewicht, d.h. durch Gewichtsabnahme lassen sich Cholesterin- und Triglyceridgehalt merklich senken. Schließlich üben Gehalt und Art der in der Nahrung enthaltenen Lipide einen nachhaltigen Einfluß auf die Höhe des Cholesterin- und Triglyceridspiegels aus.

Die ersten Behandlungsversuche einer Hyperlipoproteinämie zielten dahin, durch diätische Maßnahmen pathologisch erhöhte Blutfettwerte zu senken. Es zeigte sich jedoch bald, daß dieser Weg selten erfolgreich war, da

1. von den Patienten eine grundlegende und tiefgreifende Umstellung der Ernährungs- und Eßgewohnheiten gefordert wurde,
2. der Kranke den vorgeschriebenen Diätplan nicht konsequent genug einhielt,
3. eine strenge Überwachung des Patientengutes nicht möglich war.

Teils um die Diätvorschriften lockern zu können, teils um überhaupt die erwünschte Lipidsenkung zu erreichen, sind zusätzlich medikamentöse Maßnahmen erforderlich. Die hierzu empfohlenen Präparate lassen sich wie folgt gliedern:

- A. Vitamin-Kombinationspräparate
- B. Hormone und Hormonanaloge

C. Heparin und Heparinoide

D. Synthetische Verbindungen, deren lipidsenkende Wirkung empirisch erkannt worden war.

ad A.)

Vitamin-Kombinationspräparate haben beim Menschen auch bei hoher Dosierung und langer Behandlungsdauer keine günstige Wirkung auf den erhöhten Serumlipidspiegel ausgeübt (15).

ad B.)

Östrogene wirken stark lipidsenkend, insbesondere bei Hypercholesterinämien. Man ging jedoch davon ab, weil bei männlichen Patienten feminisierende Nebenwirkungen in Form einer Gynäkomastie und bei weiblichen Patienten unerwünschte Blutungen auftraten (15).

Schilddrüsenhormone wirken ebenfalls lipidsenkend. Sie werden therapeutisch vor allem dann angewandt, wenn auch sonstige Folgeerscheinungen einer hormonalen Unterfunktion besonders der Schilddrüse bestehen. Hyperlipoproteinämien bei Schilddrüsenunterfunktion sprechen sowohl auf Thyroxin als auch auf Trijodthyronin gut an (15).

Von den Schilddrüsenhormon-Analogen kann vor allem das rechtsdrehende Isomere von Thyroxin (Dethyrona) in einer Dosis von 4-8 mg per os/die zur Senkung des Cholesterinspiegels beitragen (14). Bei Patienten mit koronarer Mangel durchblutung ist das Medikament kontraindiziert, da Myokardinfarkte provoziert werden können (14).

ad C.)

Heparin bzw. Heparinoide sind dann indiziert, wenn außer der Lipidsenkung besonders bei endogenen Hypertriglyceridämien auch eine Gerinnungsverzögerung des Blutes angestrebt wird, d.h. in Situationen, in denen Thromboembolien verhindert oder in ihrer Entwicklung gehemmt werden sollen. Zur Dauertherapie eignet sich Heparin wegen der Notwendigkeit der parenteralen Zufuhr nicht. Oral verabreichte Heparinoide beeinflussen die Serumlipidkonzentrationen nicht zuverlässig (15).

ad D.)

Nikotinsäure (Niconacid^R) bewirkt eine starke Senkung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen. Voraussetzung einer ausreichenden Wirksamkeit sind aber

Tagesdosen von 3-6 g per os. Die danach auftretenden Nebenwirkungen sind oftmals so stark, daß nur eine kurzdauernde Anwendung möglich ist (14).

Aus Nikotinsäure ist auch der zugehörige Alkohol (Beta-Pyridylcarbinol) gut wirksam und als Ronicol^R im Handel. Die optimale Dosierung mit 0,5 - 1,5 g/die liegt niedriger als bei reiner Nikotinsäure (14).

Beide Substanzen hemmen die Lipolyse im Depotfett und führen somit zu einem erheblichen Abfall des Spiegels der freien Fettsäuren im Serum, was als Ursache für die Senkung des Triglycerid- und Cholesterinspiegels angesehen wird. Möglicherweise bewirken beide Pharmaka auch eine Hemmung der Triglycerid- und Cholesterinsynthese in der Leber (14). Lästige Nebenwirkungen in Form gastrointestinaler Störungen, Flush-Erscheinungen, Hautjucken und Leberparenchymschäden zwingen zum Absetzen des Medikaments (14).

Cholestyramin (Quantalon^R, Cuemid^R) vermag in Dosen von 12-30 g per os/die den Cholesterinspiegel zu senken, indem die Reabsorption von Gallensäuren im Ileum verhindert, und so der Katabolismus des Cholesterins gefördert werden. Eventuell auftretende Nebenwirkungen sind Avitaminosen und gastrointestinale Störungen (14).

Im Jahre 1962 führten Thorp und Warin (16) ein Präparat ein, das, oral verabreicht, eine signifikante Senkung erhöhter Lipidwerte im Serum bewirkte (16-18). Es ist ein synthetischer Ester, der international als Clofibrat bezeichnet wird. In Deutschland erscheint das Medikament unter dem Handelsnamen Regelan^R, ferner unter Atherialip^R und Skleromex^R; in Skandinavien und in den angelsächsischen Ländern als Atromid S^R. Strukturformel siehe Seite 14.

Neben Clofibrat wurde jüngst von der Firma CIBA AG in Wehr/Baden eine neue lipid-senkende Substanz entwickelt. Es handelt sich um eine Verbindung, die ihrem chemischen Aufbau nach dem Clofibrat ähnelt. Hier ist das Chlor-Atom durch ein weiteres Ringsystem ersetzt. Die Substanz ist unter der Prüfbezeichnung Ciba 13,437-Su bekannt (19). Strukturformel siehe Seite 15.

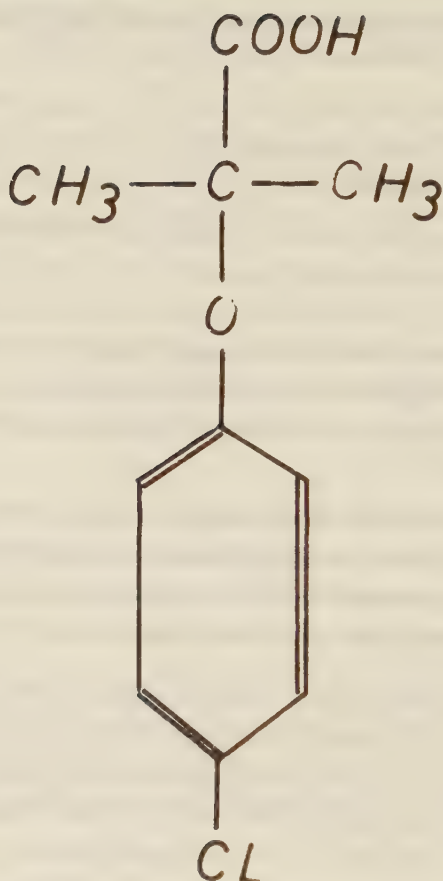


Abbildung 2 : Clofibrat ist nicht als Ester dargestellt, sondern als Säure; der Ester entsteht durch Reaktionen der sauren OH-Gruppe mit der alkoholischen Gruppe des Äthanolis. Die Verbindung heißt dann :
(alpha-p-Chlorphenoxyisobutyrat)

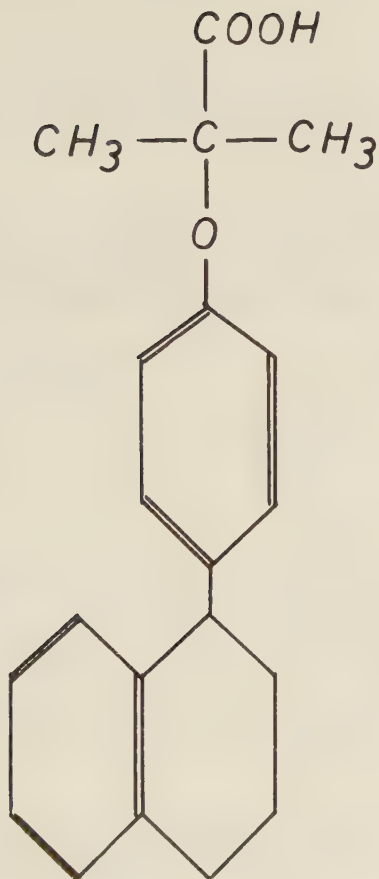


Abbildung 3 : Strukturformel von Ciba 13,437-Su
(2-methyl-2-p-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphtyl)
phenoxy-Propionsäure)

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su die relative Zusammensetzung des Fettsäuremusters der Phospholipide und Cholesterinester bei Patienten mit Hyperlipoproteinämien ändert oder nicht. Gleichzeitig wurde die Wirkung des Präparates auf die Höhe des Cholesterinspiegels hin im Blutserum bei diesen Patienten untersucht.

Von Kramer (20) wurde am gleichen Kollektiv der Einfluß einer 8 bis 12wöchigen Therapie mit Ciba 13,437-Su auf die Zusammensetzung des Fettsäuremusters der Triglyceride sowie auf die Spiegel der Triglyceride und Phospholipide untersucht.

II. UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODIK

- A. Das Pharmakon Ciba 13,437-Su wurde in einer täglichen Dosierung von 3 mal 100 mg peroral an 10 Patienten beiderlei Geschlechts mit verschiedenen Arten von primären Hyperlipoproteinämien verabreicht (siehe Tabelle 5, Seite 18). In allen Fällen wurden Erkrankungen, die häufig eine symptomatische Hyperlipoproteinämie bedingen können, durch eingehende klinische und klinisch-chemische Untersuchungen ausgeschlossen. Während der Behandlungsperioden wurden in allen Fällen mindestens 6-8 Wochen dauernde Placebophasen eingeschaltet, an die sich dann eine Weiterbehandlung mit dem Verum anschloß. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug in allen Fällen einschließlich der Placebophase mindestens 6 Monate, in einigen Fällen bis zu 10 Monaten. Eine bestimmte Diät wurde während der Behandlungszeit nicht eingehalten: die Probanden ernährten sich in gewohnter Weise und hielten ihr Gewicht annähernd konstant. In 2-4 wöchigen Abständen wurden die Probanden ambulant untersucht. Zur Erfassung etwaiger Nebenwirkungen seitens des Medikamentes wurden laufende Kontrollen der Erythrocyten-Leukocyten- und Thrombocytenzahlen, der Aktivitäten von SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und von AP (alkalische Phosphatase) im Blutserum sowie des Körpergewichtes vorgenommen (siehe Tabellen 6 und 6a bei Kramer (20)).

Außer der quantitativen Erfassung der Lipidspiegel wurden die Fettsäuremuster der Cholesterinester und Phospholipide der Serumlipide vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su untersucht; dabei erhob sich die Frage, wie sich die Fettsäurenverteilung in der Cholesterinesterfraktion und in der Phospholipidfraktion des Blutes gestaltet.

Tabelle 5 : Angaben über Alter, Gewichtsindex, Hyperlipoproteinämietyp und verschiedene klinisch-chemische Daten; m = männlich, w = weiblich.
Die Angaben über die Klassifizierung nach Fredrickson (2,4) erfolgten aufgrund der jeweiligen Lipidkonstellation, nicht aufgrund der Lipid-elektrophorese

Name	Alter	Gewichts- index	Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson	Glukose- toleranz	sonstige Erkrankungen
B.J. m.	31	0,90	Typ III ? Mischform	path.	Oberbauchbeschwerden
B.F. w.	63	1,13	Typ IV	-	Hypertonie, monossärer M. Paget, leichter Dia- betes mellitus
D.G. m.	39	1,02	Typ IV Zieve-Syndrom	-	Fettleber, hämolytische Anämie
F.E. m.	42	1,13	Typ IV symptomatisch ?	-	Fettleber, Adipositas, leichter Diabetes mellitus
H.E. w.	68	1,29	Typ IV	path.	Koronarsklerose, Iridozyklitis
H.U. m.	38	1,14	Typ IV	normal	Fettleber
K.M. m.	45	1,09	Typ III ? Mischform Typ IV	path.	Fettleber, Zustand nach Herzinfarkt, Steno- kardien
R.K. m.	43	1,25	Typ II	normal	Claudicatio intermittens, Angina pectoris
Sch.P. m.	55	1,13	Typ IV	normal	Subvalvuläre Aorten- stenose, Zustand nach Herzinfarkt
S.J. m.	53	1,40	Typ IV oder V	path.	Fettleber, Adipositas

B. Der Arbeitsgang der Untersuchungen umfaßt folgende Schritte :

1. Extraktion der Gesamtlipide aus den Blutseren
2. Quantitative Bestimmung des Cholesteringehalts in aliquoten Teilen des Extrakts
3. Trennung der Gesamtlipide in die Einzellipide mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie
4. Umesterung der aufgetrennten Lipide in die Fettsäuremethylester mit Hilfe von Natriumethylat
5. Gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Phospholipide und Cholesterinester

Reagentien

Chloroform-Methanolgemisch (2 : 1) (v/v)

0,04% wäßrige Calciumchloridlösung

Petroläther (Kp 40 - 60° C)

Diäthyläther

Eisessig

Kieselgel H

2 N Natriummethylatlösung

0,5 N methanolische Salzsäure

Hexan

Benzol

Natriumsulfat

2,7-Dichlorfluorescein

ad 1.) Extraktion der Gesamtlipide

Als Extraktionsmittel dient ein Chloroform-Methanolgemisch (2:1) (v/v) nach Folch et al. (21). In einen Erlenmeyerkolben werden 30 ml des Extraktionsmittels eingefüllt. Unter leichtem Rühren werden tropfenweise 2 ml Serum dazupipettiert, dann weitere 20 ml Extraktionsmittel zugefügt. Die Lipoproteine werden gespalten; die Lipide gehen in Lösung. Der Extrakt wird über einer Glasfritte (G3), die einem Scheidetrichter aufsitzt, filtriert. Dem klaren Extrakt im Scheidetrichter werden 10 ml einer 0,4% wäßrigen Calciumchloridlösung zugesetzt. Nach kräftigem Schütteln bilden sich langsam 2 Phasen. Nach vollständiger Phasenbildung (ca. 8 Std.) wird die untere Phase, die das Gesamtlipid enthält, abgelassen. Im Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel restlos abgedampft. Als Rückstand verbleibt das Gesamtlipid; die obere Phase wird verworfen.

ad 2.) Quantitative Bestimmung des Cholesteringehalts

Die quantitative Bestimmung der einzelnen Lipidfraktionen werden in aliquoten Teilen der zuvor exakt abgemessenen unteren Phase des Folchextrakts zur Trockene eingedampft; im so erhaltenen Rückstand wird Cholesterin nach Zak (22) bestimmt.

ad 3.) Trennung des Gesamtlipids in die Einzellipide

Das Gesamtlipid wird in 0,5 ml Petroläther gelöst und auf eine mit Kieselgel H beschichtete Glasplatte (Schichtdicke 0,5 mm) strichförmig appliziert; danach wird die Platte in die Trennkammer gestellt, welche folgendes Fließmittelgemisch enthält:

85 ml Petroläther

15 ml reiner Äther und

1 ml Eisessig

Hat das Fließmittel eine Höhe von 15 cm erreicht, so wird die Platte aus der Kammer genommen und unter dem Föhn getrocknet. Zur Sichtbarmachung der einzelnen Lipidfraktionen wird die Platte mit 2,7-Dichlorfluorescein besprüht. Unter UV-Licht fluorescieren die einzelnen Lipidbanden und lassen sich so voneinander abgrenzen und markieren. Die Bande der Cholesterinester wird abgekratzt und mit 3 ml Chloroform-Methanol (2:1) (v/v) extrahiert.

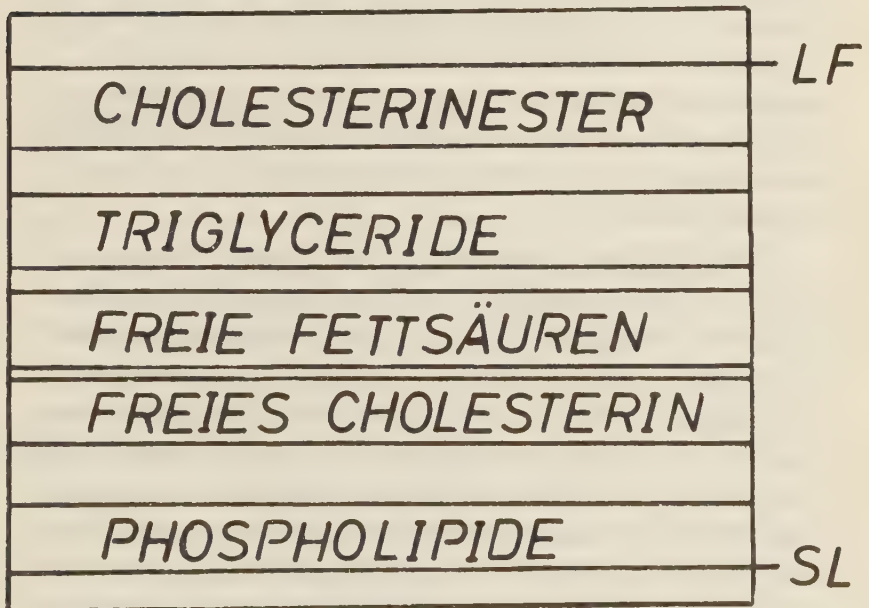


Abbildung 4 : Schematische Darstellung der einzelnen Lipidfraktionen auf der Dünnschichtplatte
SL = Startlinie, LF = Lösungsmittelfront

d 4.) Umesterung der aufgetrennten Lipide in die Fettsäuremethylester

Das Dünnschichtchromatogramm wird gleichmäßig mit 2 N Natriummethylatlösung besprüht. Durch Natriummethylat wird die Esterbindung der Lipide gespalten unter gleichzeitiger Bildung von Fettsäuremethylestern. Die Umesterung beruht darauf, daß Alkali die Bildung der nucleophilen CH_3O -Gruppe fördert und damit deren Anlagerung an das positiviertete C-Atom der Esterbindung des Lipids katalysiert, wobei der Alkoholanteil verseift wird, während der Säureanteil methyliert wird (23). Nach dem Umestern werden die Fettsäuremethylester der Phospholipide von der Platte abgekratzt und mit je 6 ml reinem Äther extrahiert. Durch Filtration werden die Fettsäuremethylester vom Kieselgel H getrennt. Anschließend wird der Äther unter Stickstoff restlos abgeblasen. In einer definierten Menge Hexan (20–40 µg/10 µl) werden dann die Fettsäuremethylester gelöst. Die Proben sind fertig für die gaschromatographische Analyse.

Da sich die Cholesterinester nicht mit Natriummethylat auf der Dünnschichtplatte direkt umestern lassen (23), wird eine andere Umesterungsmethode bevorzugt. Die in Chloroform-Methanol gelösten Cholesterinester werden 10 min. lang zentrifugiert, damit sich das Kieselgel H absetzen kann. Der Überstand wird abgegossen und das Lösungsmittel restlos unter Stickstoff abgeblasen. Dann wird die Substanz in 0,2–0,5 ml Benzol gelöst und mit 4 ml 0,5 N Natriummethylatlösung versetzt. Nach Zugabe eines Siedesteins und Einsetzen eines mit kaltem Wasser gefüllten Kühlfingers läßt man die Probe 5 min. im Ölbad sieden. Man kühlt das Gefäß ab, gibt 4 ml 0,5 N wäßrige Salzsäure hinzu und schüttelt die Methylester mit 5 ml Petroläther/Diäthyläther (85:15) (v/v) aus (23). Die untere wäßrige Phase wird mit einer Saughütchenpipette abgezogen und verworfen. Die petrolätherische obere Phase wird in demselben Gefäß zweimal mit 5 ml dest. Wasser gewaschen und anschließend über einer kleinen Menge Natriumsulfat getrocknet. Der Petrolätherextrakt wird in ein spitz auslaufendes Reagenzglas überführt und das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgedampft. In einer definierten Menge Hexan (20–40 g/10 l) wird dann der Rückstand gelöst. Die Probe ist fertig für die gaschromatographische Analyse.

ad 5.) Gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Phospholipide und Cholesterinester

Zur Analyse der Fettsäuremethylester wurde der Gaschromatograph der Firma Packard-Instruments, Modell 802, benutzt. Das Gerät ist mit einem Flammenionisationsdetektor ausgestattet; die gewundenen Glassäulen weisen eine Länge von 180 cm und einen Durchmesser von 0,4 cm auf. Die Säulenfüllung besteht aus 15 % Diäthylenglykolsuccinatpolyester (DEGS) auf Gaschrom P. Arbeitstemperatur 160° C, als Trägergas dient Argon, Durchfluß 60 ml/min., Detektorspannung 125 Volt, Detektortemperatur 180° C.

Gaschromatographische Auswertungsmethode

Die Gaschromatogramme der Abbildungen 5 und 6 setzen sich aus verschiedenen Peaks zusammen, wobei jeder Peak eine bestimmte Fettsäure im Fettsäurespektrum der Phospholipide bzw. Cholesterinester darstellt. Aus der jeweiligen unterschiedlichen Höhe und Breite der Peaks ist zu ersehen, daß jede Fettsäure mengenmäßig anders verteilt ist. Für die Berechnung des prozentualen Anteils jeder einzelnen Fettsäure der Phospholipid- und Cholesterinesterfraktion wurden zunächst die Flächeninhalte aller Peaks im Chromatogramm bestimmt. Der Einfachheit halber wurden diese zu gleichschenkeligen Dreiecken modifiziert und dann der Flächeninhalt dieser Dreiecke berechnet. Der Flächeninhalt jedes einzelnen Peaks (Fettsäure) wurde danach in Beziehung gesetzt zu der Summe der Flächeninhalte aller im Chromatogramm vorkommenden Peaks (Fettsäuren). Der prozentuale Anteil jeder einzelnen Fettsäure läßt sich dann nach folgender Gleichung berechnen:

$$F_x : F_y = x\% : 100\%$$

F_x = Flächeninhalt jedes einzelnen Peaks (Fettsäure) im Chromatogramm

F_y = Summe der Flächeninhalte aller im Chromatogramm vorkommenden Peaks (Fettsäuren)

Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Phospholipide und Cholesterinester gibt Tabelle 7 und 8 (siehe Ergebnisse).

Da wir bei den Untersuchungen über das Fettsäurespektrum der Phospholipide und Cholesterinester nur die Fettsäuren berücksichtigt haben, die in relativ großer prozentualer Verteilung im Fettsäurespektrum der Phospholipide und Cholesterinester vorkommen, ergibt nach Tabelle 7 und 8 die Summe der einzelnen prozentualen Anteile nicht 100 .

Die prozentuale Verteilung der nicht berücksichtigten Fettsäuren läßt sich aus Tabelle 7a und 8a ersehen (siehe Ergebnisse).

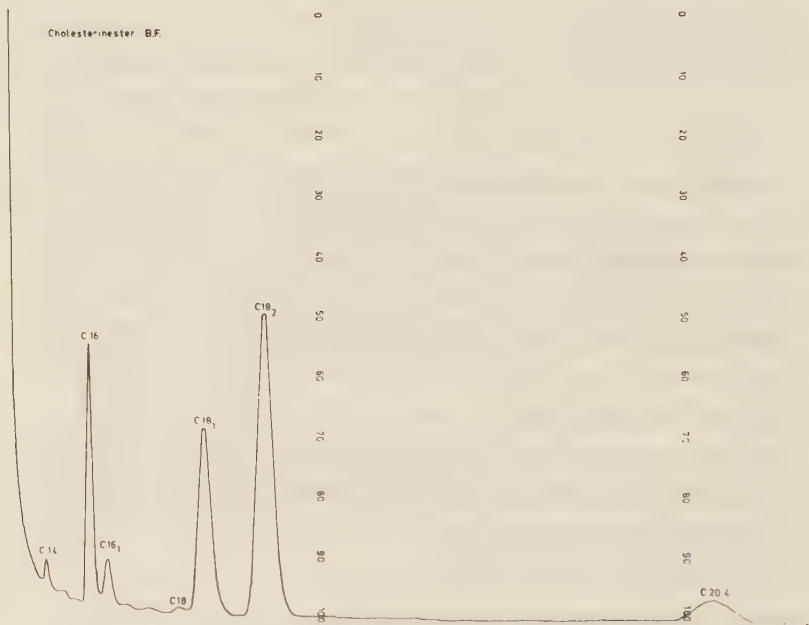


Abbildung 5 : Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester der Cholesterinester vom Patienten B.F.

Arbeitstemperatur: 160° C

Säulenfüllung: 15% DEGS

Trärgas: Argon

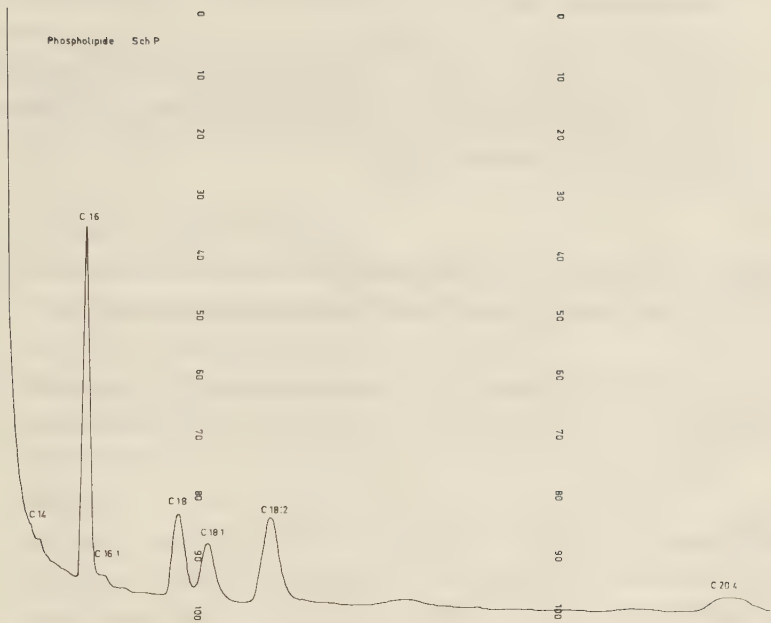


Abbildung 6 : Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester der Phospholipide vom Patienten Sch.P.

Arbeitstemperatur : 160° C

Säulenfüllung : 15 % DEGS

Trärgas : Argon

C. Statistische Methodik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse und die Signifikanzprüfung von Unterschieden wurden mit Hilfe des t-Testes für verbundene Beobachtungsreihen durchgeführt (siehe Ergebnisse).

Um die Reproduzierbarkeit der gaschromatographischen Analysen zu prüfen, wurde der Gaschromatograph zehnmal mit jeweils der gleichen Testlösung an verschiedenen Tagen beschickt und die prozentuale Zusammensetzung der Fettsäuren berechnet. Es zeigte sich, daß bei wiederholter Analyse ein und desselben Fettsäuregemisches nur ganz geringe Schwankungen aufgetreten sind. Die durchschnittlichen Abweichungen bei zehn Wiederholungen sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 6 : Mittelwerte, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwerts eines Fettsäurespektrums nach 10maliger gaschromatographischer Analyse.

Fettsäuren der Testlösung	Mittelwert	Standardabweichung	Standardabweichung des Mittelwerts
C 16 Palmitinsäure	1,060	0,248	0,078
C 18 Stearinsäure	34,550	0,926	0,292
C 18:1 Ölsäure	33,620	0,829	0,262
C 18:2 Linolsäure	19,950	0,684	0,216
C 18:3 Linolensäure	10,100	0,875	0,276

III. ERGEBNISSE

A. Fettsäurespektrum der Cholesterinester von 9 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

(Die Werte von Patient Nr. 5 wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht im vorgeschriebenen Behandlungszeitraum liegen).

Das Fettsäurespektrum der Cholesterinester ist in den Abbildungen 7,8,9,10 und 11 graphisch dargestellt. Die prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Cholesterinester ist in Tabelle 7 und 7a zusammengestellt (siehe Seite 29 und 30).

Mengenmäßig ist die Linolsäure (C 18:2) die beherrschende Fettsäure im Fettsäurespektrum der Cholesterinester.

Vor Therapie lag ihr Anteil im Mittel bei 40,1%; nach Therapie bei 41,5%.

Es entfielen demnach zwischen 40% und 45% aller Fettsäuren in den Cholesterinestern auf die zweifach ungesättigte C 18-Säure.

Nach der Linolsäure ist die Ölsäure (C 18:1) die stärkste Fettsäurefraktion in den Cholesterinestern; es entfielen in den 9 untersuchten Fällen zwischen 26,5% vor Therapie und 24,4% nach Therapie auf die einfach ungesättigte C 18-Säure.

Die einfach ungesättigte C 16-Fettsäure, die Palmitoleinsäure, war im Mittel mit einem Anteil von 8% vor bzw. 6,2% nach Therapie in den Cholesterinestern nachzuweisen. Es entfielen also insgesamt zwischen 30% und 35% auf die einfach ungesättigten Verbindungen.

Die dreifach ungesättigte Linolensäure wurde in den Cholesterinestern nur in Spuren gefunden.

Der Durchschnittswert an Arachidonsäure (C 20:4) betrug vor Therapie 6% und nach Therapie 5,7%.

Fünf- und mehrfach ungesättigte Verbindungen konnten bei den gaschromatographischen Analysen nicht nachgewiesen werden.

Von den gesättigten Fettsäuren ist die Palmitinsäure (C 16) durchschnittlich mit 14,7% vor Verabreichung des Pharmakons und mit 13,2% nach Gabe des Medikaments vertreten.

An Stearinsäure (C 18) wurden im Mittel 1,7% bzw. 1,1% gefunden.

Der Anteil an Myristinsäure (C 14) ist etwa dem an Stearinsäure gleich.

Die C 17-Fettsäure war nur in sehr geringen Mengen nachweisbar.

Tabelle 7 : Prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Cholesterinester von 10 Probanden mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

W = Wochen, C 16 usw. = Bezeichnung der Fettsäuren

Nr. bzw. Name	Ciba	W.	C 16	W.	C 16 ₁	W.	C 18 ₁	W.	C 18 ₂	W.	C 20 ₄
1	B.J.	ohne	0 14,7	0	19,1	0	32,0	0	28,2	0	2,9
		mit	8 9,3	8	1,1	8	23,7	8	50,2	8	4,6
		mit	16 13,5	16	14,3	16	26,2	16	37,2	16	5,4
2	B.F.	ohne	0 13,6	0	4,0	0	22,0	0	44,4	0	12,3
		mit	12 13,4	12	5,5	12	24,8	12	45,4	12	6,1
3	D.G.	ohne	0 15,3	0	6,3	0	23,2	0	46,7	0	5,8
		mit	8 10,3	8	7,1	8	23,3	8	47,4	8	-
		mit	12 12,5	12	8,5	12	28,7	12	39,7	12	7,9
4	F.E.	ohne	0 12,5	0	4,0	0	24,5	0	47,5	0	8,8
		mit	12 12,7	12	3,5	12	26,6	12	49,5	12	6,0
5	H.E.	ohne	0 13,6	0	7,6	0	9,8	0	45,9	0	12,1
		mit	20 12,1	20	6,6	20	22,9	20	45,2	20	10,1
6	H.U.	ohne	0 14,8	0	11,7	0	25,8	0	35,8	0	9,0
		mit	4 13,4	4	17,2	4	29,7	4	30,5	4	6,5
		mit	12 15,8	12	15,5	12	25,2	12	31,8	12	5,8
7	K.M.	ohne	0 12,8	0	5,4	0	24,8	0	42,6	0	9,1
		mit	6 13,1	6	8,8	6	25,2	6	44,5	6	5,4
		mit	12 13,2	12	6,9	12	23,1	12	46,8	12	7,2
8	R.K.	ohne	0 21,3	0	5,2	0	33,0	0	35,2	0	-
		mit	8 15,1	8	4,7	8	27,5	8	43,4	8	3,4
		mit	16 7,7	16	1,7	16	31,1	16	52,2	16	5,3
9	Sch.P.	ohne	0 13,8	0	5,1	0	27,3	0	43,5	0	5,9
		mit	12 14,7	12	5,2	12	22,5	12	48,4	12	8,2
10	S.J.	ohne	0 13,7	0	11,0	0	25,8	0	37,2	0	-
		mit	8 13,6	8	5,6	8	19,9	8	47,2	8	6,1
		mit	20 14,9	20	6,6	20	19,3	20	33,7	20	15,7

Tabelle 7a : Prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Cholesterinester von 10 Probanden mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

W = Wochen, C 14 usw. = Bezeichnung der Fettsäuren.

Nr.	bzw. Name	Ciba	W.	C 14	W.	C 17	W.	C 18	W.	C 18 _{2i}	W.	C 20 ₃
1	B.J.	ohne	0	1,7	0	0,6	0	0,8	0	1,0	0	-
		mit	8	2,9	8	0,8	8	1,1	8	1,0	8	6,3
		mit	16	2,0	16	0,7	16	0,7	16	0,7	16	-
2	B.F.	ohne	0	0,9	0	1,3	0	1,5				
		mit	12	0,9	12	2,7	12	1,2				
3	D.G.	ohne	0	0,5	0	0,6	0	1,2				
		mit	8	1,0	8	4,0	8	0,7			8	6,2
		mit	12	2,1	12	-	12	0,6				
4	F.E.	ohne	0	0,7	0	-	0	2,0				
		mit	12	0,4	12	-	12	1,3				
5	H.E.	ohne	0	4,4	0	1,2	0	0,6	0	2,9	0	4,8
		mit	20	0,8	20	1,1	20	1,2	20	2,1		
6	H.U.	ohne	0	1,2	0	0,6	0	1,1				
		mit	4	1,3	4	0,7	4	0,7	4	1,1		
		mit	12	4,4	12	1,2	12	0,9	12	1,5		
7	K.M.	ohne	0	0,8	0	1,0	0	3,5				
		mit	6	1,2	6	0,8	6	1,0				
		mit	12	1,0	12	-	12	1,8				
8	R.K.	ohne	0	0,8	0	1,4	0	3,1				
		mit	8	3,4	8	0,9	8	1,6				
		mit	16	0,2	16	0,3	16	1,5				
9	Sch.P.	ohne	0	1,1	0	1,0	0	2,3				
		mit	12	1,0	12	-	12	-				
10	S.J.	ohne	0	12,3	0	-	0	-				
		mit	8	3,5	8	2,7	8	1,4				
		mit	20	3,5	20	3,9	20	2,4				

Bei den Patienten B.J., H.E. und H.U. sind im Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester der Cholesterinester zusätzliche Peaks (Fettsäuren) aufgetreten (siehe Tabelle 7a), die nicht sicher zuzuordnen sind. Der Lage nach dürfte es sich dabei um Isomeren von C 18:2 handeln, die entweder direkt durch die Wirkung des Medikaments entstanden sind, oder aber durch äußere Einflüsse methodischer Art bedingt sind. Möglicherweise ist der Alkalieinfluß beim Umestern dafür verantwortlich zu machen. Der prozentuale Anteil dieser Fettsäuren wurde zu den entsprechenden normalerweise vorhandenen Fettsäuren hinzugerechnet (C 18:2). Siehe Tabelle 7. In Tabelle 7a sind die Isomeren getrennt aufgeführt.

- B. Fettsäurespektrum der Phospholipide von 9 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.
(Die Werte von Patient Nr. 5 wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht im vorgeschriebenen Behandlungszeitraum lagen).

Das Fettsäurespektrum der Phospholipide ist in den Abbildungen 7a, 8a, 9a, 10a und 11a graphisch dargestellt. Die prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Phospholipide ist in Tabelle 8, 8a und 8b zusammengestellt (siehe Seite 33, 34 und 35).

Die Fettsäurezusammensetzung der Phospholipidfraktion unterscheidet sich grundsätzlich von der der Cholesterinester: die gesättigten Verbindungen stehen ganz im Vordergrund, wobei sich ein hoher Palmitin- und Stearinsäureanteil findet.

Vor Therapie lag der Anteil an Palmitinsäure im Mittel bei 34,6%, der an Stearinsäure bei 15,1%. Nach Gabe des Verums wurde ein Durchschnittswert von 33,0% bzw. 13,1% ermittelt. Laurinsäure (C 12) und Myristinsäure (C 14) konnten nur in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden. Demnach sind fast die Hälfte aller Fettsäuren der Phospholipide gesättigter Natur.

Von den ungesättigten Fettsäuren entfällt auf die einfach ungesättigte Ölsäure der größte Anteil. Vor Gabe von Ciba 13,437-Su wurde ein durchschnittlicher Gehalt von 16,7% ermittelt; nach Therapie einer von 18,2%.

Die einfach ungesättigte C 16-Fettsäure, die Palmitoleinsäure, war im Mittel mit einem Anteil von 4,2% vor Gabe, bzw. 4,4% nach Gabe des Medikaments in den Phospholipiden nachzuweisen.

Bei der zweifach ungesättigten Linolsäure war vor Therapie ein Mittelwert von 14,6% festzustellen, nach Verabreichung des Pharmakons ein Wert von 13,7%. Während in den Phospholipiden dreifach ungesättigte Verbindungen nur in Spuren nachgewiesen werden konnten, fand sich ein Arachidonsäureanteil von 6,0% sowohl vor als auch nach Therapie.

Tabelle 8 : Prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Phospholipide von 10 Probanden mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

W = Wochen, C 16 usw. = Bezeichnung der Fettsäuren

Nr. bzw.	Name	Ciba	W.	C 16	W.	C 18	W.	C 18 ₁	W.	C 18 ₂	W.	C 20 ₄
1	B.J.	ohne	0	32,2	0	12,8	0	25,8	0	16,4	0	6,3
		mit	8	36,6	8	16,9	8	20,2	8	21,9	8	-
		mit	16	32,7	16	13,1	16	22,5	16	19,9	16	6,3
2	B.F.	ohne	0	36,7	0	8,4	0	10,4	0	6,0	0	5,6
		mit	12	34,5	12	15,1	12	17,7	12	18,3	12	10,4
3	D.G.	ohne	0	29,6	0	14,6	0	13,1	0	2,2	0	16,3
		mit	8	35,3	8	10,3	8	30,6	8	19,1	8	4,5
		mit	12	32,0	12	15,5	12	23,4	12	19,0	12	6,2
4	F.E.	ohne	0	36,3	0	16,3	0	14,5	0	18,6	0	8,2
		mit	12	28,3	12	17,1	12	18,7	12	20,7	12	6,5
5	H.E.	ohne	0	28,7	0	15,3	0	12,5	0	18,3	0	17,6
		mit	20	26,0	20	3,5	20	36,6	20	14,5	20	5,0
6	H.U.	ohne	0	38,6	0	17,0	0	16,1	0	15,9	0	6,5
		mit	4	40,1	4	15,6	4	20,0	4	5,9	4	5,4
		mit	12	24,3	12	10,2	12	6,1	12	6,7	12	14,7
7	K.M.	ohne	0	32,9	0	13,4	0	18,8	0	13,2	0	3,4
		mit	6	41,9	6	13,5	6	12,2	6	16,5	6	10,6
		mit	12	24,2	12	11,3	12	23,7	12	4,5	12	-
8	R.K.	ohne	0	29,6	0	18,9	0	13,1	0	28,5	0	7,1
		mit	8	28,5	8	10,5	8	16,4	8	7,9	8	-
		mit	16	37,7	16	23,5	16	21,0	16	3,6	16	-
9	Sch.P.	ohne	0	36,6	0	19,1	0	20,3	0	10,6	0	-
		mit	12	38,0	12	16,0	12	10,6	12	17,0	12	10,1
10	S.J.	ohne	0	39,3	0	15,5	0	17,9	0	20,2	0	0,9
		mit	8	48,5	8	8,2	8	23,4	8	7,5	8	6,7
		mit	20	42,2	20	17,2	20	15,2	20	20,6	20	2,3

Tabelle 8a : Prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Phospholipide von 10 Probanden mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

W = Wochen, C 12 usw. = Bezeichnung der Fettsäuren.

Nr. bzw.	Name	Ciba	W.	C 12	W.	C 13	W.	C 14	W.	C 15	W.	C 15 ₁
1	B.J.	ohne mit mit					0 8 16	1,0 0,6 0,9				
2	B.F.	ohne mit	0 12	2,2 -	0 12	1,9 -	0 12	2,3 -	0 12	2,5 -		
3	D.G.	ohne mit mit	0 8 12	3,2 - -	0 8 12	5,4 - -	0 8 12	5,8 0,2 1,3				
4	F.E.	ohne mit					0 12	2,7 8,7	0	3,4		
5	H.E.	ohne mit	20	0,5	20	0,3	20	0,8 0,1	20	0,3	20	11,2
6	H.U.	ohne mit mit	0 4 12	2,1 1,0 2,7	12	1,9	12	1,9	4 12	1,9 3,3	12	24,2
7	K.M.	ohne mit mit	0 12 6	1,4 2,9 1,4	0	0,9	0 12 6	0,9 4,7 1,5	0 12	2,0 4,2	0	3,4
8	R.K.	ohne mit mit	8 16	1,4 1,6	8 16	1,7 2,1	8 16	1,5 3,0	8 16	6,1 2,1	8 16	4,1 2,3
9	Sch.P.	ohne mit	0 12	0,9 0,5			0 12	4,1 1,9	0 12	4,5 5,9		
10	S.J.	ohne mit mit	8	0,8			0 8 20	1,0 1,0 2,5	8	3,9	0	1,0

Tabelle 8b : Prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Phospholipide von 10 Probanden mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

W = Wochen, C 16₁ usw. = Bezeichnung der Fettsäuren.

Nr. bzw. Name	Ciba	W.	C 16 ₁	W.	C 17	W.	C 18 _{1i}	W.	C 18 _{2i}	W.	C 20 ₃
1	B.J.	ohne mit mit	0 8 16	5,5 3,8 4,6							
2	B.F.	ohne mit	0 17,0	0 3,8	12 0,5	0 2,9	0 2,7	0 3,2	12 3,5		
3	D.G.	ohne mit mit	0 7,3 12	0 2,5 2,6							
4	F.E.	ohne mit									
5	H.E.	ohne mit	0 20	2,7 4,0	20 3,0	20 20,0	20 10,3				
6	H.U.	ohne mit mit	0 4 5,0	3,8 5,0 12	4 5,1 4,0						
7	K.M.	ohne mit mit			6 2,4 12	4,1 12	9,5			0 9,7	
8	R.K.	ohne mit mit	0 8 14,1	1,2 6,1 3,1	8 16	10,4 3,1	8 2,3				
9	Sch.P.	ohne mit		0 3,9							
10	S.J.	ohne mit mit	0 2,8	0 1,4		8 6,5					

Bei den Patienten B.F., H.E., K.M., R.K. und S.J. sind im Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester der Phospholipide ebenfalls zusätzliche Peaks (Fettsäuren) aufgetreten (siehe Tabelle 8b), die nicht sicher zuzuordnen sind. Der Lage nach dürfte es sich dabei um Isomeren von C 18:1 und C 18:2 handeln. Über ihre Entstehung siehe Seite 31. Der prozentuale Anteil dieser Fettsäuren wurde zu den entsprechenden normalerweise vorhandenen Fettsäuren hinzugerechnet (C 18:1 und C 18:2; Tabelle 8). In Tabelle 8b sind die Isomeren von C 18:1 und C 18:2 getrennt aufgeführt. Bei K.M. trat noch eine zusätzliche Isomere von C 16:1 nach 12wöchiger Therapie mit Ciba 13,437-Su auf. Der prozentuale Anteil dieser Fettsäure lag bei 2,2%.

Bei Betrachtung der Fettsäuremuster der Cholesterinester und Phospholipide (siehe Tabellen 7, 7a, 8, 8a und 8b) fällt auf, daß der prozentuale Anteil der einzelnen Fettsäuren jeweils z.T. erheblichen Schwankungen unterliegt. Eine einheitliche Tendenz zur Zu- oder Abnahme der Konzentration der einzelnen Fettsäuren unter Therapie mit Ciba 13,437-Su ist generell nicht zu erkennen. In den Lipidklassen der Cholesterinester und Phospholipide finden sich bei den einzelnen Fettsäuren sowohl gleichbleibende als auch zunehmende oder abnehmende Werte der relativen Konzentrationen. Man könnte nun annehmen, daß ein Teil dieser Werte bei der statistischen Erhebung im Signifikanzbereich liegen würde. Die Prüfung auf Signifikanz der Unterschiede durch paarweisen Vergleich der einzelnen Fettsäurekonzentrationen mit Hilfe des t-Tests verlief aber in allen Fällen negativ, d.h. bei keiner der untersuchten Fettsäurefraktionen ist eine signifikante Änderung in den Fettsäuremustern der Cholesterinester und Phospholipide unter der Behandlung mit Ciba 13,437-Su eingetreten. Tabelle 9 gibt eine Übersicht.

Tabelle 9 : t-Test für verbundene Beobachtungsreihen (paarweiser Vergleich von 9 Patienten).

T = Testgröße

wenn $T \geq 2,306$ ist der Unterschied statistisch auffallend

wenn $T \geq 3,355$ ist der Unterschied statistisch signifikant

Fettsäuren der Cholesterinester		T
C 16	(Palmitinsäure)	1,552
C 16:1	(Palmitoleinsäure)	0,810
C 18	(Stearinsäure)	1,640
C 18:1	(Ölsäure)	1,523
C 18:2	(Linolsäure)	-1,912
C 20:4	(Arachidonsäure)	0,206

Fettsäuren der Phospholipide		T
C 16	(Palmitinsäure)	0,677
C 18	(Stearinsäure)	1,146
C 18:1	(Ölsäure)	-1,191
C 18:2	(Linolsäure)	0,213
C 20:4	(Arachidonsäure)	0,022

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß beim Patienten D.G. wähen 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie für jede Fettsäurekonzentration jeweils 2 Werte vorliegen, d.h. ein Wert nach 8wöchiger Therapie und einer nach 12wöchiger Therapie mit Ciba 13,437-Su. Für die Berechnung der Durchschnittswerte der prozentualen Verteilung der einzelnen Fettsäuren im Fettsäurespektrum der Phospholipide bzw. Cholesterinester vor und nach Therapie wurde der Mittelwert aus den beiden oben genannten Werten gebildet und für die Berechnung des Mittels verwendet.

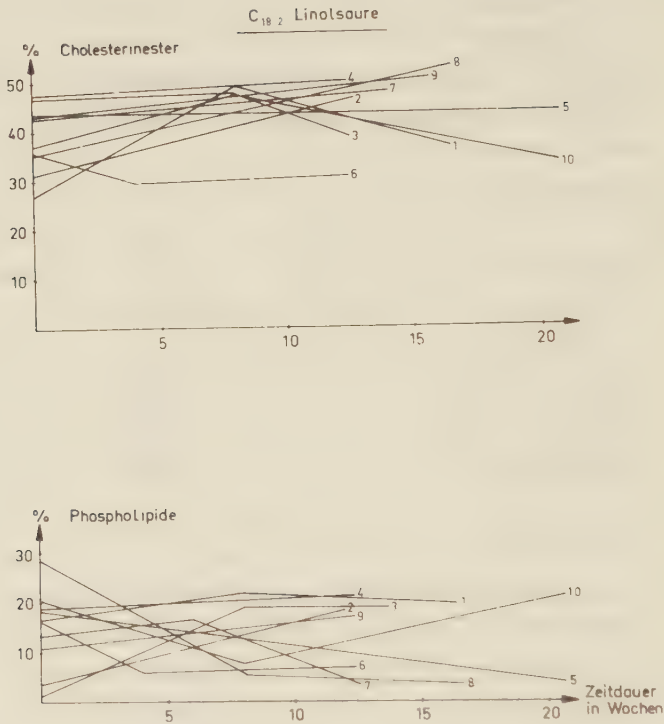


Abbildung 7 und 7a : Prozentuale Verteilung der Linolsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

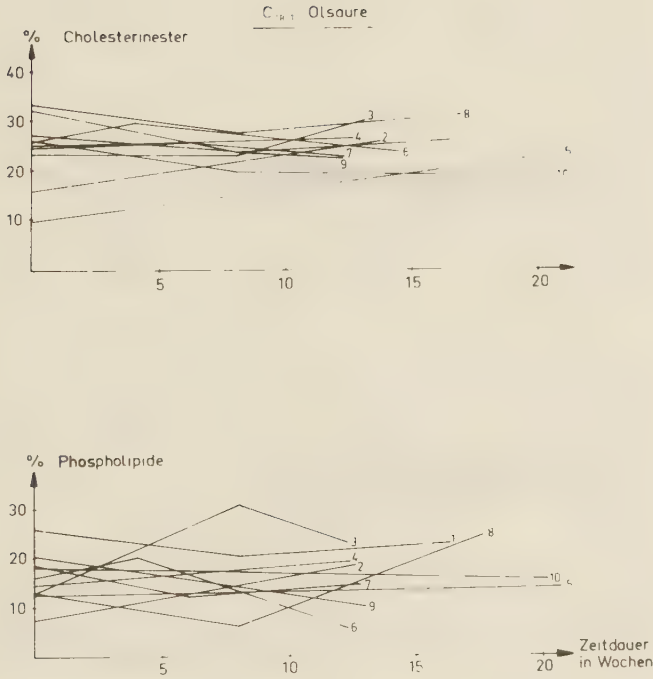


Abbildung 8 und 8a : Prozentuale Verteilung der Ölsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

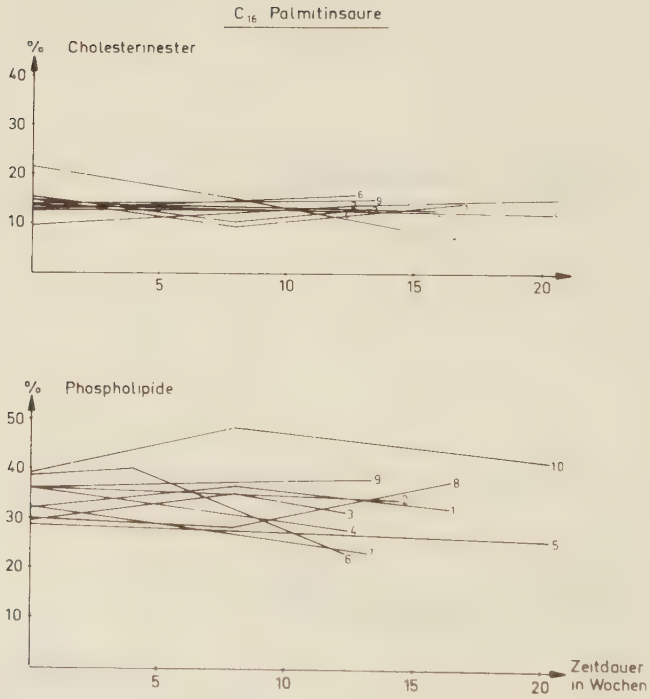


Abbildung 9 und 9a : Prozentuale Verteilung der Palmitinsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

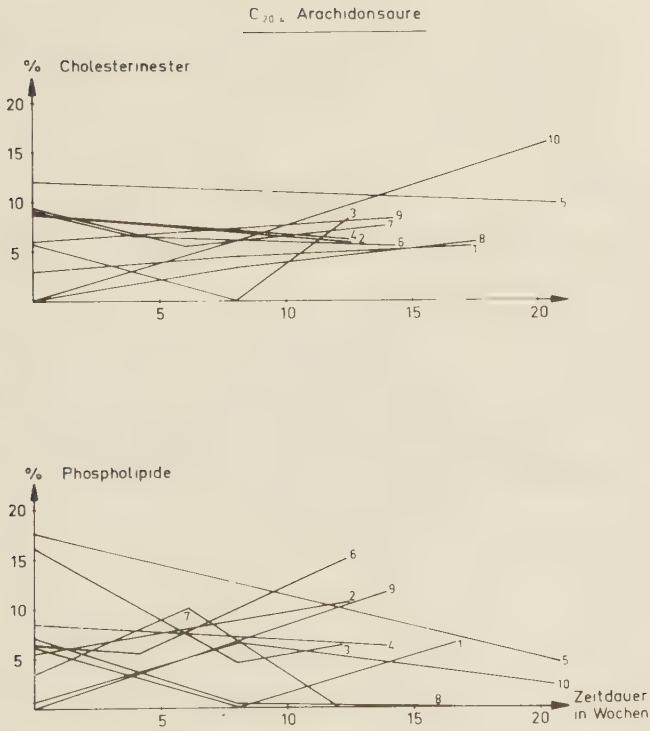


Abbildung 10 und 10a : Prozentuale Verteilung der Arachidonsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

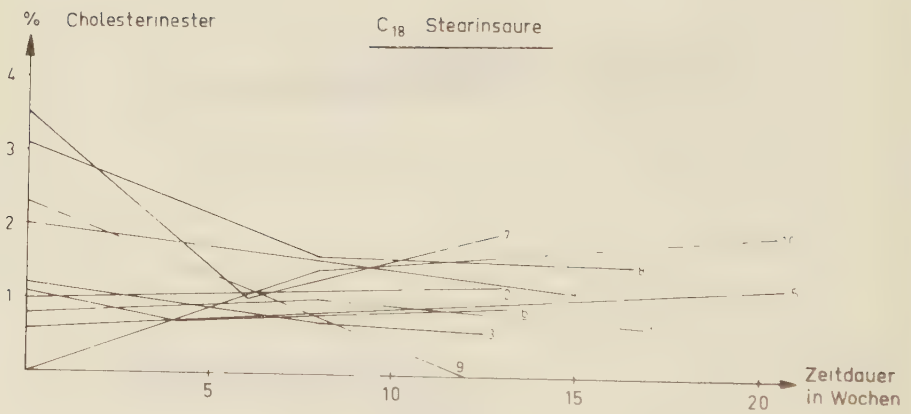


Abbildung 11 : Prozentuale Verteilung der Stearinsäure von 10 Probanden
vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

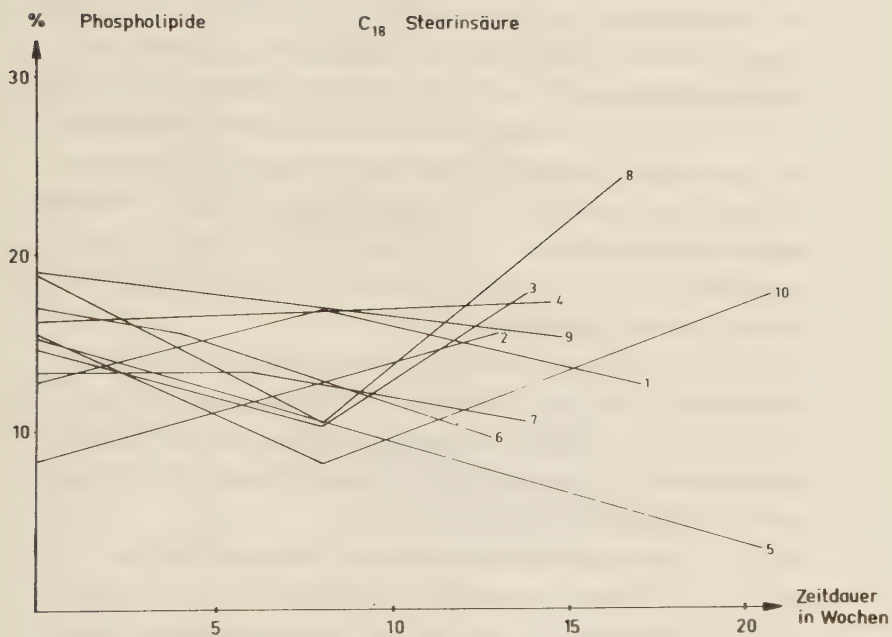


Abbildung 11a : Prozentuale Verteilung der Stearinsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

- C. Wirkung auf den Cholesterinspiegel bei 9 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Der Cholesterinspiegel konnte nicht so stark gesenkt werden wie der Triglyceridspiegel (siehe Kramer (20)). Liegen die Ausgangswerte (vor Therapie) im Normalbereich (bis etwa 300 mg%), wie z.B. bei den Probanden D.G., K.M. und S.J., so ist auch bei längerer Versuchsdauer keine stärkere Beeinflussung des Spiegels durch Ciba 13,437-Su erkennbar, wohingegen bei Patienten mit erhöhten Cholesterinspiegeln eine erhebliche Senkung nach 8 bzw. 12 Wochen dauernder Therapie eingetreten ist: B.J. von 784 mg% auf 235 mg%, was einer Abnahme um 70,1% entspricht; F.E. von 420 mg% auf 234 mg%. Hier betrug die Abnahme fast die Hälfte (44,3%).

Bei R.K. und S.J. wurde nach 8wöchiger Therapie eine wesentlich geringere Senkung erzielt: Sie lag bei 99,2% bzw. 87,6% des Ausgangswertes vor Therapie. Bei D.G. stieg der Cholesteringehalt in dieser Zeit von 290 mg% auf 348 mg% an, was wahrscheinlich dadurch zu erklären ist, daß der Proband das Verum nicht regelmäßig eingenommen hatte.

Neben F.E. wurde die auffälligste Senkung des Cholesterinspiegels bei Sch.P. nach 12 Wochen dauernder Therapie beobachtet: der Wert konnte um fast 1/3 verringert werden (32,4%). Bei D.G. konnte das Verum den Spiegel um beinahe 1/4 senken. Der Cholesteringehalt der Patienten B.F. und K.M. konnte nur geringfügig beeinflußt werden, d.h. in beiden Fällen lag die Abnahme unter 10%. Bei H.U. stieg der Cholesteringehalt um 4 mg% an, was wiederum auf eine unvorschriftsmäßige Einnahme zurückzuführen ist.

Eine Normalisierung des Cholesterinspiegels nach 8 bzw. 12 Wochen dauernder Therapie, d.h. eine Senkung bis etwa 300 mg% konnte bei 6 Patienten erreicht werden: B.J. 235 mg%, D.G. 222 mg%, F.E. 234 mg%, K.M. 270 mg%, Sch.P. 264 mg% und S.J. 263 mg%.

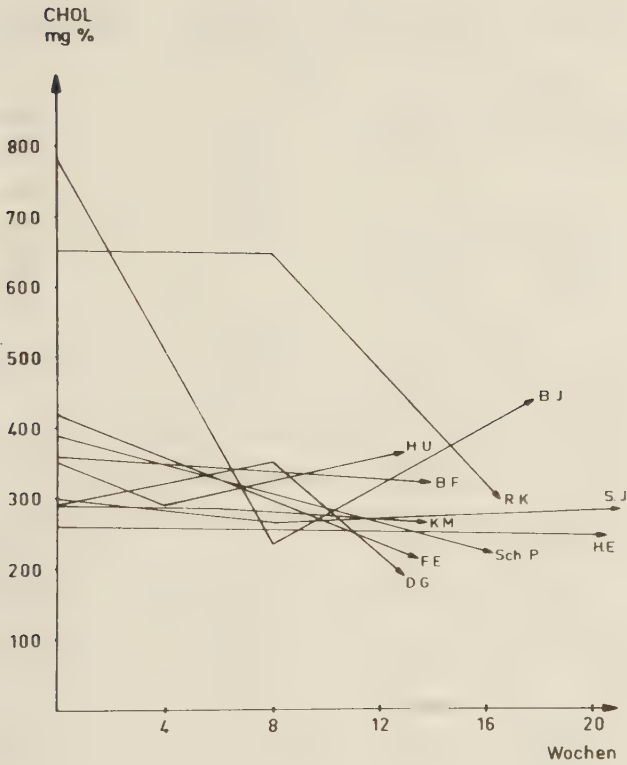


Abbildung 12 : Abfall des Cholesterinspiegels unter Therapie mit 300 mg Ciba 13,437-Su täglich per os bei 10 Patienten.

Tabelle 10 : Die Lipidfraktion des Cholesterins in mg% von 10 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Name	Ciba 13,437-Su	Wochen	Cholesterin
B.J.	ohne	0	784
	mit	8	235
	mit	16	400
B.F.	ohne	0	360
	mit	12	326
D.G.	ohne	0	290
	mit	8	348
	mit	12	222
F.E.	ohne	0	420
	mit	12	234
H.E.	ohne	0	263
	mit	20	245
H.U.	ohne	0	351
	mit	4	340
	mit	12	355
K.M.	ohne	0	290
	mit	6	286
	mit	12	270
R.K.	ohne	0	650
	mit	8	645
	mit	16	316
Sch.P.	ohne	0	390
	mit	12	264
S.J.	ohne	0	300
	mit	8	263
	mit	20	280

(Die Werte des Patienten H.E. wurden bei der Berechnung über den prozentualen Abfall des Cholesterinspiegels nicht berücksichtigt, da diese nicht im vorgeschriebenen Behandlungszeitraum lagen.)

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen, daß die neue Substanz Ciba 13,437-Su gute und reproduzierbare lipidsenkende Eigenschaften besitzt, die besonders bei Hypertriglyceridämien zur Wirkung kommen (siehe Kramer (20)). Da Clofibrat ebenfalls diese Eigenschaften hat, wie aus den Untersuchungen zahlreicher Autoren (25-39) hervorgeht, soll die Wirkung beider Substanzen miteinander verglichen und diskutiert werden.

Der Vergleich der chemischen Struktur beider Pharmaka zeigt große Ähnlichkeit; die Abweichung liegt lediglich in der Substitution des p-Chloratoms von Clofibrat am Benzolring durch Tetralin (siehe Seite 14 und 15).

Über den Wirkungsmechanismus beider Substanzen wurden verschiedene Theorien aufgestellt:

Eine Theorie (40) besagt, daß der Ester von Clofibrat zu Chlorphenoxyisobuttersäure hydrolysiert wird, Ciba 13,437-Su zu Methyl-tetra-hydro-naphtyl-propionsäure.

Die Säuren werden an Albumin gebunden, wobei ganz spezifische Stellen des Albuminmoleküls besetzt werden, die dann nicht mehr zur Bindung und zum Transport von anderen Säuren, vor allem von freien Fettsäuren, verfügbar sind. Thyroxin und seine Abbauprodukte werden von den Bindungsstellen losgelöst und neu verteilt; das Thyroxin wird in die Leber abgedrängt, wo es in erhöhter Konzentration nachweisbar ist, ohne daß es jedoch zu einer vermehrten Thyroxinausscheidung durch die Galle kommt. Die Abweichung von Thyroxin in der Leber führt zu einer Verschiebung des Stoffwechselgleichgewichts in der Leber, was an einer Zunahme der Proteinsynthese (41) nachzuweisen ist. Dabei werden die in der Leber vorhandenen Fettsäuren vor allem zu Energiezwecken verbrannt, sodaß eine geringere Menge für die Bildung von Triglyceriden zur Verfügung steht. Die Thyroxinabnahme in der Peripherie führt zu einer verminderten Freisetzung von Fettsäuren aus den Fettdepots. Das Zusammenwirken der verminderten Zufuhr freier Fettsäuren zur Leber mit der dort auftretenden erhöhten Thyroxinaktivität führt zu einem Absinken der Serumlipide, besonders der Triglyceride (34,39).

Eine andere Theorie (42) besagt, daß beide Pharmaka wirksame Inhibitoren der Acetyl-CoA-Carboxylase sind. Sie haben jedoch keinen Einfluß auf andere Enzyme, die bei

der Fettsäuresynthese beteiligt sind. Der Mechanismus dieser spezifischen Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase durch beide Pharmaka wurde in Homogenaten von Hühner- und Rattenlebern *in vitro* gefunden. Durch enzymkinetische Messung konnte gezeigt werden, daß es sich um eine kompetetive Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase und des Isocitrats handelte; die Hemmung war nicht kompetetiv in Hinsicht auf ATP und Bicarbonat. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Pharmaka in physiologischen Konzentrationen die Fettsäuresynthese *in vivo* verändern.

Der Metabolismus von Ciba 13,437-Su wurde von Bianchine et al. (43) untersucht, indem sie das C-Atom der Carboxylgruppe radioaktiv markierten und die Ausscheidung der Substanz im Urin und Stuhl beobachteten. Sie fanden, daß 2% des oral verabreichten Ciba-Präparates als solches im Urin erscheint, 5% ist an Glucuronsäure und Sulfat gebunden und 3% erscheinen in den faeces. Nahezu 90% der Substanz verbleibt zunächst in der Leber und wirkt dort auf die Stoffwechselvorgänge ein; es finden wahrscheinlich auffällige metabolische Veränderungen am tetralinen Teil des Moleküls statt. Die Beobachtung der Radioaktivitätsabnahme des Präparats, die im Serum vor sich geht, läßt die Möglichkeit einer enterohepatischen Rückzirkulation von Ciba 13,437-Su vermuten. Elliot und Hanam (44) bekräftigen diese Hypothese. Sie erforschte den Metabolismus des Tetralins an Kaninchen und kamen zu dem Ergebnis, daß 50% des verabreichten Tetralins-1-C¹⁴ im Harn der Tiere als Glucuronid des Alpha-Tetralols erscheint, 25% als Beta-Tetralol. Die Hydroxylierung des alicyclischen, wobei die Alpha-Position im alicyclischen Ring sehr viel schneller oxydiert wird als die Beta-Position. Die Untersuchung läßt weiter vermuten, daß ähnlich hydroxylierte Metaboliten von Ciba 13,437-Su in dem äthylacetathaltigen Extrakt des Urins erscheinen, jedoch sind diese bis jetzt noch nicht näher untersucht worden. Die Halbwertszeit von Ciba 13,437-Su liegt nach Bianchine et al. (43) bei 2 1/2 Stunden, die von Clofibrat nach Thorp (45) bei etwa 24 Stunden. Die Ausscheidung von Clofibrat erfolgt primär durch die Nieren; durchschnittlich kommen 85% der täglichen Dosis im Urin vor. Die Hauptmasse liegt als Glucuronid vor.

Der besondere Vorteil von Ciba 13,437-Su gegenüber Clofibrat liegt bei etwa gleichem lipidsenkenden Effekt (25-39,46,47) in der niedrigen Tagesdosis (19). Bei Clofibrat liegt die tägliche Dosis zwischen 1,5 g und 2 g. Die 10 von Kramer/Lück untersuchten

Patienten erhielten, wie schon gesagt, 3 mal täglich eine Dosis von 100 mg peroral. Diese Gaben reichten aus, um bei 8 Probanden eine auffällige, z.T. drastische Senkung der erhöhten Serumlipidwerte zu erzielen. Bei R.K., der an einer essentiellen familiären Hypercholesterinämie erkrankt war, konnte keine permanente Senkung des Cholesterinspiegels durch Ciba 13,437-Su erreicht werden. Es lag eine homozygote Ausprägung von Typ II vor; diese Erkrankung ist bekanntermaßen sehr therapierefraktär. Mit Ciba 13,437-Su konnte dennoch erstaunlicherweise ein signifikanter Abfall auf fast normale Werte erzielt werden. Wie jedoch die weitere Beobachtung des Patienten in den folgenden Monaten zeigte, wurde dieser Abfall trotz einer Erhöhung der täglichen Dosis von einem unaufhaltsamen Wiederanstieg bis zu den Ausgangswerten gefolgt. Ein bleibender hypocholesterinämischer Effekt ist also nicht zu verzeichnen. Über die Erfolge bei der Behandlung von Hypertriglyceridämien durch Ciba 13,437-Su berichtet Kramer (20).

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Oriente et al. (48), so stellt man fest, daß nur geringfügige Abweichungen nachweisbar sind. Die Gruppe untersuchte 10 Patienten, von denen 8 an essentieller familiärer Hypercholesterinämie (Typ II) erkrankt waren, ein Patient an familiärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit Hypertriglyceridämie (Typ III) und einer an reiner Hypertriglyceridämie (Typ IV). Die Behandlungsdauer betrug 12 bis 20 Wochen. Den Probanden wurde eine Tagesdosis peroral verabreicht, die zwischen 600 mg und 1200 mg lag. Während der Behandlungszeit wurde keine bestimmte Diät eingehalten; die Patienten ernährten sich in gewohnter Weise. Bei 2 Patienten konnte der stark erhöhte Cholesterinspiegel durch das Verum auf die Dauer nicht entscheidend beeinflußt werden, auch nicht durch eine Erhöhung der Dosis auf 1200 mg/die. Die Ursache für das Versagen des Präparates ist nach Meinung des Autors darin zu suchen, daß bei diesen Probanden eine homozygote Ausprägung von Typ II vorlag. Einem temporären Abfall folgte ein unaufhaltsamer Wiederanstieg bis zum Ausgangspunkt oder gar über diesen vor Therapie hinaus. Bei den übrigen 6 an Typ II erkrankten Patienten bewirkte das Präparat jedoch einen signifikanten und bleibenden Abfall der erhöhten Cholesterinwerte. Die Senkung lag durchschnittlich bei 23,5%. Bei den von Kramer/Lück durchgeführten Untersuchungen lag die Abnahme ebenfalls in dieser Größenordnung. Über die Beeinflussung des Triglyceridspiegels durch das Medikament siehe Kramer (20).

Best und Duncan (49) untersuchten 8 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien über einen Zeitraum von 8 Wochen. Als Tagesdosis wurden 4 mal 100 mg peroral verabreicht. Der Cholesterinspiegel der Probanden wurde nach 8wöchiger Therapie im Mittel um fast 20,0% gesenkt. Der Triglyceridspiegel wurde stärker verringert (siehe Kramer (20)).

Hartmann und Forster (50) untersuchten 88 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien 22 Monate lang. Die Tagesdosis von Ciba 13,437-Su lag zwischen 300 mg und 600 mg. Das Körpergewicht der Probanden wurde möglichst konstant gehalten; eine besondere Ernährungsweise wurde nicht eingehalten. Bei den Patienten mit essentieller familiärer Hypercholesterinämie konnte der Cholesterinspiegel nach 4wöchiger Therapie durch das Pharmakon im Mittel um etwa 15,3% gesenkt werden; eine Erhöhung der Tagesdosis bzw. eine Verlängerung der Behandlungsdauer brachte eine weitere, allerdings geringfügige Abnahme der Werte. Bei den Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit Hypertriglyceridämie konnte der Cholesterinspiegel im Mittel um 20,5% gesenkt werden. Über die Beeinflussung des Triglycerid- und Phospholipidspiegels durch das Verum siehe Kramer (20)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Ciba 13,437-Su besonders gut zur Behandlung von Hypertriglyceridämien vom Typ IV und V geeignet ist (siehe Kramer (20)). Hyperlipoproteinämien vom Typ II und III werden ebenfalls beeinflusst. Ist Typ II jedoch homozygot ausgeprägt, so erfolgt durch Ciba 13,437-Su lediglich ein temporärer Abfall des Cholesterinspiegels, der, trotz Fortführung der Therapie, zum Ausgangswert wieder ansteigt. Permanente Erfolge lassen sich also bei dieser Form nicht erzielen. Über die Verträglichkeit von Ciba 13,437-Su und Clofibrat siehe Kramer (20).

Mit Hilfe der von James und Martin (24) eingeführten Gaschromatographie ist es gelungen, Einblicke in die Fettsäuremuster der Serumlipide zu gewinnen, da am Aufbau der Lipidsubstanzen des Blutes eine große Anzahl von Fettsäuren beteiligt sind. Untersuchungen über Veränderungen im Fettsäurespektrum der Serumlipide nach Gabe lipidsenkender Pharmaka wurden bislang nur einmal durchgeführt: Hagopian und Robinson (47) untersuchten den Einfluß von Clofibrat auf die Fettsäurezusammensetzung der Cholesterinester des Blutplasmas. Ciba 13,437-Su wurde in dieser Hinsicht bisher nicht untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde das Fettsäuremuster der Cholesterinester und Phospholipide wiederholt untersucht: es konnte keine signifikante Änderung des Fettsäuremusters der Cholesterinester und Phospholipide nach 8 bis 12wöchiger Therapie mit Ciba 13,437-Su aufgedeckt werden (siehe Tabelle 9 auf Seite 37). Die Untersuchungen haben weiter gezeigt, daß nicht nur die Größe der einzelnen Lipidfraktionen im Blutserum von Mensch zu Mensch stark wechselt, was seit langem bekannt ist, sondern daß auch das Fettsäuremuster individuellen Schwankungen unterliegt. Dies gilt besonders für die ungesättigten Fettsäuren, deren Anteile in stärkerem Maße von Mensch zu Mensch wechseln als die gesättigten Fettsäuren in den einzelnen Lipidfraktionen. Es ist ohne weiteres möglich, daß unterschiedliche Ernährungsweisen eine Veränderung im Fettsäuremuster bewirken können. Durch eine Kost, die reich an ungesättigten Fettsäuren ist, kann beispielsweise das Fettsäurespektrum der Triglyceride und Cholesterinester erheblich verändert werden (51). Nach Kirkeby und Bjerkedal (52) ist das Fettsäuremuster der Phospholipide weitgehend unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung. Sie untersuchten das Fettsäuremuster der Serumlipide von 21 Vegetariern und 20 Nichtvegetariern und fanden, daß bei einer Diät, die reich an ungesättigten Fettsäuren war, eine Zunahme der Linolsäure im Spektrum der Cholesterinester und Triglyceride zu beobachten war. Der prozentuale Anteil der Cholesterinesterfraktion lag bei den Vegetariern im Mittel bei 61,6%, bei den Nichtvegetariern bei 53,3%. Der Unterschied zwischen beiden Linolsäurewerten war statistisch signifikant. Das Fettsäuremuster der Phospholipide zeigte einen weniger deutlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen: Bei den Vegetariern lag der prozentuale Anteil der Linolsäure bei 27,0% und 22,5% bei den Nichtvegetariern. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Trotz der individuellen Streubreite lassen die Lipidfraktionen des Blutes ein charakteristisches Fettsäuremuster erkennen (siehe Seite 29, 30, 33, 34 und 35), das die einzelnen Fraktionen grundsätzlich voneinander unterscheidet. Im Fettsäuremuster der Phospholipide kommt die Palmitinsäure als Hauptkomponente vor, während die Linolsäure im Fettsäurespektrum der Cholesterinester mengenmäßig die stärkste Fraktion darstellt. Im Fettsäuremuster der Triglyceride nimmt die Ölsäure die erste Stelle ein (siehe Kramer (20)).

Schrade et al. (51) führten eine Fettsäureanalyse bei 20 Atherosklerotikern mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien durch. Ihre Ergebnisse über das Fettsäuremuster der Cholesterinester stimmten weitgehend mit denen von Kramer/Lück überein, was sowohl die Reihenfolge der einzelnen Fettsäuren betrifft (Linolsäure-Ölsäure-Palmitinsäure-Palmitoleinsäure), als auch ihre prozentuale Verteilung. Kirkeby und Bjerkedal (52) bestätigen diese Befunde. Nach den Ergebnissen von Kramer/Lück ist die Fettsäurezusammensetzung der Phospholipide charakterisiert durch einen hohen Gehalt an gesättigten Fettsäuren, wobei die Palmitinsäure mengenmäßig am stärksten vertreten ist; es folgen Ölsäure - Stearinsäure - Linolsäure. Nach Schrade et al. (51) steht die Palmitinsäure ebenfalls an erster Stelle, dann folgen aber Linolsäure - Ölsäure - Stearinsäure. Kirkeby und Bjerkedal (52) stellten folgende Reihenfolge fest: Palmitinsäure - Linolsäure - Stearinsäure - Ölsäure. Nach obigen Befunden muß angenommen werden, daß auch das Fettsäurespektrum der Phospholipide Schwankungen unterliegt, d.h. es läßt sich keine einheitliche Reihenfolge für die einzelnen Fettsäuren aufstellen. Man muß jedoch darauf hinweisen, daß schon geringe Fehler methodischer Art eine Abweichung in der Reihenfolge der Fettsäuren hervorrufen können.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Ciba 13,437-Su das Fettsäuremuster der Cholesterinester und Phospholipide nicht entscheidend beeinflussen konnte, d.h. die Substanz konnte nicht auf die Zusammensetzung der Fettsäuren der Cholesterinester- und Phospholipidfraktion einwirken. Dies gilt sowohl hinsichtlich der Art der einzelnen Fettsäuren, als auch in Bezug auf die jeweilige prozentuale Verteilung der Fettsäuren. Ob überhaupt eine signifikante Änderung im Fettsäuremuster der Cholesterinester und Phospholipide zu erreichen ist, müssen künftige Untersuchungen zeigen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Ciba 13,437-Su auf den Cholesterinspiegel sowie auf das Fettsäuremuster der Phospholipide und Cholesterinester an einem Patientenstamm von 10 Personen beiderlei Geschlechts mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie untersucht. Das Pharmakon wurde in einer täglichen Dosierung von 3 mal 100 mg peroral verabreicht.

1. Hyperlipoproteinämien können sowohl Ausdruck einer primären Stoffwechselstörung sein, als auch symptomatisch bei anderen Stoffwechselerkrankungen auftreten, wie z.B. Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Hypothyreose, chronische Pankreatitis oder biliäre Lebercirrhose.
2. Als therapeutisches Prinzip gelten diätische Maßnahmen sowie medikamentöse Behandlungen.
3. Es wurden die Gesamtlipide aus den zu untersuchenden Blutseren extrahiert. Nach Auftrennen der Gesamtlipide in die Einzellipide mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wurden die aufgetrennten Lipide durch Natriummethylat in die Fettsäuremethylester umgeestert. Sodann erfolgte die gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Phospholipide und Cholesterinester.
4. Das Fettsäuremuster der Phospholipide und Cholesterinester erfuhr unter dem Einfluß von Ciba 13,437-Su keine signifikante Änderung. Der Cholesterinspiegel der Serumlipide konnte durch Ciba 13,437-Su bei 8 Probanden verringert werden; die Senkung betrug im Mittel etwa 25,0%.
5. Ciba 13,437-Su ist im allgemeinen sehr gut verträglich (siehe Kramer (20)); Nebenwirkungen sind nur bei einem Patienten in Form gastrointestinaler Beschwerden sowie in einer Erhöhung der Serumtransaminaseaktivitäten beobachtet worden (siehe Kramer (20)).

6. Abschließend kann gesagt werden, daß Ciba 13,437-Su in besonderem Maße bei Hypertriglyceridämien zur Wirkung kommt (siehe Kramer (20)). Hypercholesterinämien vom Typ II können nur temporär beeinflußt werden. Ciba 13,437-Su gilt neben Clofibrat zur Zeit als das wirksamste lipidsenkende Pharmakon bei Hyperlipoproteinämien vom Typ IV nach Fredrickson.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Hatch F.T., Lees R.S. : Practical methods for plasma lipoprotein analysis.
In : Advances in lipid research, Vol. 6, Academic Press, New York, (1968)
2. Fredrickson D.S., Lees R.S.: Familial hyperlipoproteinemia. In : The metabolic basis of inherited diseases. Mc Graw-Hill Book Co., Inc., (1965)
3. Rapp W., Kahlke W.: Lipoprotein-Elektrophorese in Agarosegel. Clin. Chem. Acta 19:493, (1968)
4. Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S.: Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 276:34, 94, 148, 173, 215, (1967)
5. Greten H.: Diganose und Differenzierung von Hyperlipoproteinämien. Klin. Wschr. 47/17, (1969)
6. Braunsteiner H., Sailer S., Sandhofer F., di Panli R., Gabl F., Jung A. : Lipidwerte bei gesunden Personen und Patienten mit Myokardinfarkt. Wien. klin. Wschr. 77:859, (1965)
7. Albrink M.J., Man E.B.: Serum Triglycerides in coronary artery disease. Arch. Intern. Med. 103:4, (1959)
8. Epstein H.F.: Predicting coronary heart disease. J.A.M.A. 201:795, (1967)
9. Kremer G.J., Niemczyk H., Knick B.: Coronarsklerose und subklinischer Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. 97:735, (1967)
10. Ostrander L.J., Neff B.J., Block W.J., Francis Th., Epstein H.F.: Hyperglycemia and hypertriglyceridemia among persons with coronary heart disease. Ann. Intern. Med. 67:34, (1967)
11. Brown D.F., Kinch S.H., Doyle J.T.: Serum triglycerides in health and in ischemic heart disease. New. Engl. J. Med. 273:947, (1965)
12. Knick B., Lange H.-J., Kössling F.K., Skoluda D., Kremer G.J.: Der Einfluß von Tolbutamid auf die diabetische Fettleber. Dtsch. Med. Wschr. 93:1954, (1968)
13. Widmer L.K., Hartmann G., Duchosal F., Plechel S.-Ch.: Risikofaktoren und Gliedmaßenarterien-Verschuß. Dtsch. Med. Wschr. 94:1107, (1969)

14. Kremer G.J.: Zur Klassifizierung und Therapie der Hyperlipidämien. Therapie-woche 10,20,420, (1970)
15. Knüchel F.: Hyperlipidämien: Vorkommen, Bedeutung, Therapie. Med. Welt 18:1848-1860, (1967)
16. Thorp J.M., Warin W.S.: Modification of metabolism and distribution of lipids by Ethyl-Chloropheoxyisobutyrate. Nature 194:948, (1962)
17. Oliver M.F.: Reduction of serum-lipid and uric-acid levels by an orally active androsterone. Lancet 1:1321, (1962)
18. Butterfield W.J.H., Fullerton H.W., Green K.G., Oliver M.F.: Symposion on Atromid. J. Atheroscler. Res. 3,5/6, (1963)
19. Kremer G.J.: Erste klin. Erfahrungen mit einer neuen lipidsenkenden Substanz. Therapiewoche 6,20,234, (1970)
20. Kramer R.E.: Über die lipidsenkenden Eigenschaften von Ciba 13,437-Su sowie dessen Einfluß auf die relative Zusammensetzung des Fettsäuremusters der Serum-triglyceride. Mainz (1971)
21. Folch J.M., Lees M., Sloane-Stanley H.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. biol. Chem. 226:497, (1957)
22. Zak B., Zlatkis, A., Boyle A.J.: A new method for the direct determination of serum cholesterol. J. of Lab. and Clin. Med. 41:2 p.486-492, (1959)
23. Doss M., Oette K.: Alkali-katalysierte Umesterungsmethoden für die gas-chromatographische Analyse der Fettsäuremethylester aus Lipoiden. Zeitschr. für analyt. Chem. 243:350, (1968)
24. James A.T., Martin A.J.P.: Gas-Liquid Partition Chromatography: The Separation And Micro-Estimation Of Volatile Fatty Acids From Formic Acid To Dodecanoic Acid. Biochem. J. 50:679, (1952)
25. Berkowitz D.J.: The effects of Atromid on Serum Cholesterol, Serum Triglycerides, and radioactive Fat Tolerance in Patients with Hyperlipidemia. J. Atheroscler. Res. 3:538, (1963)
26. Best M.M., Duncan H.C.: Hypoglyceridemic Effect of Ethyl-p-Chlorophenoxy-isobutyrate With and Without Androsterone (P). Circulation 28:690, (1964)
27. Brehm G.: Beitrag zur Behandlung der Xanthomatosen. Dermat. Wschr. 154:484, (1968)

28. Danowski T.S., Novak J.F., Saul R.W., Vester J.W., Moses C.:
Hyperlipidemic effect of Chlorophenoxyisobutyrate in adult-onset diabetes mellitus. Clin. Pharm. Therapeut. 7:631, (1966)
29. Feinberg L.J., Sandberg H., v.d. Stichele E., Warner H., Bellet S.:
The effects of Clofibrate on the metabolism of C¹⁴ labeled tripalmitin in the human subject. Metabolism 16:618, (1967)
30. Fitzgerald J.D.: Wirkungsweise und klinische Erfolge von Regelan (Clofibrat).
Wien. klin. Wschr. 79:716, (1967)
31. Gietz E.: Beeinflussung der Serumlipide durch Clofibrat bei der Atherosklerose.
Med.Klin. 62:336, (1967)
32. Harrison M.T., Goldberg D.M.: The Effect of Atomid in Essential Hyperlipaemia.
J. Atheroscler. Res. 3:561, (1963)
33. Hammerl H.: Klinisch-experimentelle Fettstoffwechseluntersuchungen mit Regelan.
Wien. klin. Wschr. 79:720, (1967)
34. Laubinger G.: Erste Erfahrungen mit Clofibrat bei der Behandlung der Hypercholesterinämie. Fortschr. Med. 82:783, (1964)
35. Mason B., Perry C.B.: Effect of Clofibrate and Androsterone on hypercholesterolaemic Xanthomatosis. Brit. Med. J. 5427:102-103, (1965)
36. Oliver M.F.: Further observations on the Effects of Atomid and of Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate on Serum Lipid Levels. J. Atheroscler. Res. 3:427, (1963)
37. Peak H.J., Mitchell A.S.: A two - year evaluation of Atomid for The control of abnormal blood lipid levels. Med. J. Australia 2:192, (1965)
38. Varkonyi G.: Erfahrungen mit Regelan comp. und Regelan bei Hypercholesterinämie.
Therapiewoche 16:301, (1966)
39. Wagener H., Froesch B.: Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen mit Äthyl-p-chlorphenoxyisobutyrat. Med. Klin. 59:1872, (1964)
40. Thorp J.M.: Absorption and Distribution of Drugs. Livingstone (1964)
41. Platt D.S., Thorp J.M.: Changes in the weight and composition of the liver in the rat, dog and monkey treated with Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate. Biochem. Pharmacol. 15:915, (1966)
42. Maragondahis M.E., Hankin H.: Inhibition of hepatic Acetyl-CoA-Carboxylase by the lipid lowering agents, Clofibrate and Su-13,437. Res. Department, Ciba, Pharmaceutical Co., Summit, N.J. 07901

43. Bianchine J.R., Weiss P., Peaston M.J.T., Hersey M.R., Lasagna L.: Metabolism of Su-13,437 - a new hypolipidemic drug in Man. Clin. pharmacol. Ther. 11:97-105, (1970)
44. Elliot T.H., Hanam J.: The metabolism of tetralin. Biochem. J. 108:551-559, (1968)
45. Thorp J.M.: Experimental evaluation of an orally active combination of androsterone with Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate. Lancet 1:1332-1336, 1323, (1962)
46. Reuter W., Seifert A.: Zur Behandlung der essentiellen Hyperlipidämie mit Clofibrat. Zeitschr. für die ges. inn. Med., Heft 12 (1969)
47. Hagopian M., Robinson R.W.: The Effect of Chlorophenoxyisobutyrate on plasma composition of cholesteryl esters and on levels of neutral lipids. J. Atheroscler. Res. 8:21-27, (1968)
48. Oriente P., Motolese M., Cerqua R., Mancini M.: Reduction of Serum Lipids in Familial Hyperlipidemias by a Tetralin Derivative. Int. Z. Pharmac. Ther. 2,4:348-353, (1969)
49. Best M.M., Duncan C.H.: Preliminary Evaluation of the Hypolipidemic Effects in Man of a new Phenolic Ether, Su-13,437, Ciba. J. Atheroscler. Res. 10:103-106, (1969)
50. Hartmann G., Forster G.: Clinical Evaluation of a new Hypolipidemic Drug, Ciba 13,437-Su. J. Atheroscler. Res. 10:235-246, (1968, 1969)
51. Schrade W., Böhle, E., Biegler R., Teicke R., Ullrich B.: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. Klin. Wschr. 38:739-752, (1960)
52. Kirkeby K., Bjerkedal I., Hjermann I.: The fatty acid composition in Serum following Myocardial Infarction. Acta med. scand. 183:149-151, (1968)

Herrn Prof.Dr.med. P. Schölmerich danke
ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof.Dr.med. G.J. Kremer sei für die
freundliche Anleitung und Förderung, die er
mir bei der Durchführung der Arbeit zuteil
werden ließ, sowie für die Übernahme des
Referates herzlich gedankt.

Lebenslauf

Am 28. Mai 1946 wurde ich, Hans Alfons Lück, als Sohn des Zahnarztes Dr.med.dent. Albert Lück und seiner Ehefrau Maria, geb. Arts, in Herdorf/Sieg geboren.

Nach 5jährigem Besuch der Volksschule zu Herdorf trat ich am 10. April 1957 in das Gymnasium in Betzdorf ein, wo ich im März 1966 die Reifeprüfung ablegte. Im April 1966 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz auf, wo ich das Staatsexamen der Zahnheilkunde am 28. Juni 1971 bestand.

